

ISSN 1728- 2983



9 771728 298000

УРОЛОГИЯ



5

• МОСКВА •

2023

УРОЛОГИЯ

Двухмесячный научно-практический журнал

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1923 г.

5

СЕНТЯБРЬ-ОКТАБРЬ

2023

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

А. В. АМОСОВ, д.м.н., проф. (Москва)
О. И. АПОЛИХИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва)
В. В. БОРИСОВ, д.м.н., проф. (Москва)
О. И. БРАТЧИКОВ, д.м.н., проф. (Курск)
Е. И. ВЕЛИЕВ, д.м.н., проф. (Москва)
А. З. ВИНАРОВ, д.м.н., проф. (Москва)
М. А. ГАЗИМИЕВ, д.м.н., проф. (Москва)
Н. К. ГАДЖИЕВ, д.м.н., (Санкт-Петербург)
Н. А. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., проф. (Москва)
С. П. ДАРЕНКОВ, д.м.н., проф. (Москва)
А. В. ЗАЙЦЕВ, д.м.н., проф. (Москва)
Х. С. ИБИШЕВ, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону)
А. А. КАМАЛОВ, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва)
Г. В. КОЗЫРЕВ, д.м.н. (Москва)
Б. К. КОМЯКОВ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
А. А. КОСТИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва)
С. В. КОТОВ, д.м.н., проф. (Москва)
Г. Т. КРИВОБОРОДОВ, д.м.н., проф. (Москва)
О. Б. ЛОРАН, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва)
В. Б. МАТВЕЕВ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва)
В. Л. МЕДВЕДЕВ, д.м.н., проф. (Краснодар)
А. Ю. ПАВЛОВ, д.м.н., проф. (Москва)
Т. С. ПЕРЕПАНОВА, д.м.н., проф. (Москва)
Д. Ю. ПУШКАРЬ, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва)
В. И. РУДЕНКО, д.м.н., проф. (Москва)
М. Э. СИТДЫКОВА, д.м.н., проф. (Казань)
О. В. ТЕОДОРОВИЧ, д.м.н., проф. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор — член-корр. РАН, д.м.н., проф. Ю. Г. АЛЯЕВ
Зам. главного редактора — член-корр. РАН, д.м.н., проф. А. Г. МАРТОВ
Научный редактор — д.м.н. З. К. ГАДЖИЕВА
Ответственный секретарь — д.м.н., проф. В. В. ДУТОВ
Заведующая редакцией — Е. В. Полякова
Почетный консультант — З. Я. Сладкова

Адрес редакции журнала:

117485 МОСКВА, УЛ. ОБРУЧЕВА,
Д. 30/1, СТ. 2

ТЕЛ. (ФАКС) (495) 334-43-88

E-MAIL: UROLOGY@BIONIKA-MEDIA.RU

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ: ТЕЛ. (495) 786-25-57

ОТДЕЛ ПОДПИСКИ: ТЕЛ. (495) 332-02-63

bionika media

ООО «БИОНИКА МЕДИА ИННОВАЦИИ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

С. Н. АЛЕКСЕЕНКО, д.м.н., проф. (Краснодар)
С. М. АЛФЕРОВ, д.м.н., проф. (Москва)
С. Х. АЛЬ-ШУКРИ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
П. В. ГЛЫБОЧКО, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва)
А. В. ГРИНЕВ, д.м.н., проф. (Смоленск)
В. Н. ЖУРАВЛЕВ, д.м.н., проф. (Екатеринбург)
М. И. КОГАН, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону)
Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ, д.м.н., проф. (Новосибирск)
Б. П. МАТВЕЕВ, д.м.н., проф. (Москва)
А. А. МУРАДЯН, д.м.н., проф. (Армения, Ереван)
K. G. NABER, проф. (Germany)
А. И. НЕЙМАРК, д.м.н., проф. (Барнаул)
В. Н. ПАВЛОВ, акад. РАН, д.м.н., проф. (Уфа)
С. Б. ПЕТРОВ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
В. М. ПОПКОВ, д.м.н., проф. (Саратов)
Р. В. САЛЮКОВ, к.м.н. (Москва)
А. В. СТРОЦКИЙ, д.м.н., проф. (Беларусь, Минск)
CH. R. SHAPPLE, проф. (United Kingdom)
M. P. WIRTH, проф. (Germany)
А. Ч. УСУПБАЕВ, д.м.н., проф. (Кыргызстан, Бишкек)
Б. У. ШАЛЕКЕНОВ, член-корр. НАН Республики Казахстан, д.м.н., проф. (Казахстан, Алматы)

Журнал «Урология» входит в Перечень журналов, рекомендованных ВАК для публикации результатов исследований кандидатских и докторских диссертаций. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,882; пятилетний импакт-фактор РИНЦ 0,645.

Журнал входит в международные реферативные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, EBSCO.

Подписные индексы по каталогу АО «Почта России»
Индекс П9485

Подписные индексы по Объединенному каталогу «Пресса России»
Индекс 43117

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ №ФС 77 – 77303 от 10.12.2019

Учредитель:
Общероссийская
общественная организация
«Российское общество урологов»
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Издатель:
ООО «Бионика Медиа Инновации»
117485 Москва, ул. Обручева,
д. 30/1, стр. 2
www.urologyjournal.ru
www.bionika-media.ru

Председатель Совета
директоров: Красивская И.Г.

Генеральный директор:
Горяинова О.О.

Редактор: Челюпанова М.В.
Переводчик: Ширанов К.А.
Корректор: Андреева Л.Ю.

Арт-директор: Лындина М.А.

Отдел дизайна и верстки:
Дорошина Ю.В., Ларин А.И.,
Полякова М.И.

Размещение рекламы:
ООО «Бионика Медиа
Инновации»
Тел. (495) 786-25-57

Руководитель Департамента по
рекламе в медицинской прессе:
Дивлекеева Н.И.

Подписка и распространение:
Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

ISSN 1728-2985 (печатная версия)
ISSN 2414-9020 (электронная версия)
Цена свободная

Формат 60х90 1/8; Усл. печ. л. 10.25
Отпечатано в типографии
ООО «Борус-Принт», 115201,
г. Москва, пер. 1-ый Котляковский,
д.3, этаж 2, пом. VII, ком. 5А, 5В (оф. 23).
Тираж 5 000 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций в печатном
или электронном виде из журнала
«Урология» допускается только
с письменного разрешения издателя
ООО «Бионика Медиа Инновации»

UROLOGIIA

Bi-monthly peer-reviewed scientific medical journal

FOUNDED IN JANUARY 1923

5

SEPTEMBER-OCTOBER

2023

EDITORIAL BOARD MEMBERS:

A. V. AMOSOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
O. I. APOLIKHIN, Corr.-Member of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
V. V. BORISOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
O. I. BRATCHIKOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Kursk);
E. I. VELIEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
A. Z. VINAROV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
M. A. GAZIMIEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
N. K. GADZHIEV, Dr.Med.Sci. (Saint-Petersburg);
N. A. GRIGOR'EV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
S. P. DARENKOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
A. V. ZAITSEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
K. H. S. IBISHEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Rostov-on-Don);
A. A. KAMALOV, Academician of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
G. V. KOZYREV, Dr.Med.Sci. (Moscow);
B. K. KOMYAKOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Saint-Petersburg);
A. A. KOSTIN, Corr.-Member of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
S. V. KOTOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
G. G. KRIVOBORODOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
O. B. LORAN, Academician of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
V. B. MATVEEV, Corr.-Member of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
V. L. MEDVEDEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Krasnodar);
A. YU. PAVLOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
T. S. PEREPANOVA, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
D. JU. PUSHKAR, Academician of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
V. I. RUDENKO, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
M. E. SITDYKOVA, Dr.Med.Sci., Prof. (Kazan);
O. V. TEODOROVICH, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief — Yu. G. ALYAEV,
Corr.-Member of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow)
Deputy Editor-in-Chief — A. G. MARTOV,
Corr.-Member of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow)
Science Editor — Z. K. GADZHIEVA,
Dr.Med.Sci. (Moscow)
Executive secretary — V. V. DUTOV,
Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow)
Managing editor — E. V. POLYAKOVA
Honorary Consultant — Z. Ya. SLADKOVA

Editorial Office Address

117485 MOSCOW, OBRUCHEVA STR., 30/1, P. 2

TEL. (FAX) (495) 334-43-88

E-MAIL: UROLOGY@BIONIKA-MEDIA.RU

ADVERTISING DEPARTMENT: TEL. (495) 786-25-57

SUBSCRIPTION DEPARTMENT: TEL. (495) 332-02-63



"BIONIKA MEDIA INNOVATION"

EDITORIAL COUNCIL:

S. N. ALEKSEENKO, Dr.Med.Sci., Prof. (Krasnodar);
S. M. ALFEROV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
S. KH. AL-SHUKRI, Dr.Med.Sci., Prof. (Saint-Petersburg);
P. V. GLYBOCHKO, Academician of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
A. V. GRINEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Smolensk);
V. N. ZHURAVLEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Ekaterinburg);
M. I. KOGAN, Dr.Med.Sci., Prof. (Rostov-on-Don);
E. V. KULCHAVENYA, Dr.Med.Sci., Prof. (Novosibirsk);
B. P. MATVEEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
A. A. MURADYAN, Dr.Med.Sci., Prof. (Armenia, Yerevan);
K. G. NABER, Prof. (Germany);
A. I. NEIMARK, Dr.Med.Sci., Prof. (Barnaul);
V. N. PAVLOV, Academician of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Ufa);
S. B. PETROV, Dr.Med.Sci., Prof. (Saint-Petersburg);
V. M. POPKOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Saratov);
R. V. SALLYUKOV, PhD (Moscow);
A. V. STROTSKII, Dr.Med.Sci., Prof. (Belarus, Minsk);
Ch. R. CHAPPLE, Prof. (United Kingdom);
M. P. WIRTH, Prof. (Germany);
A. Ch. USUPBAYEV, MD, Prof. (Kyrgyzstan, Bishkek);
B. U. SHALEKENOV, Corr. Member of NAS of Kazakhstan, Dr.Med.Sci., Prof. (Kazakhstan, Almaty)

The journal *Urologiia* is included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee for publishing results of dissertations competing for scientific degree of Candidate of Science and scientific degree of Doctor of Science.

Russian Science Citation Index (RSCI): five-year impact factor — 0,645; the two-year impact factor — 0,882.

The Journal is indexed in PubMed, Scopus, Web of Science, EBSCO.

Subscription index in the catalogue of JSC Russian Post
Index П9485 For individual subscribers

Subscription index in the general catalog of Press of Russia
Index 43117 For individual subscribers

The journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR)

PI №FS77 — 77303 or 10.12.2019

Founder:
All-Russian Public Organization
"Russian Society of Urology"
I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University
(Sechenov University)

Publisher:
LLC "Bionika Media Innovation"
117485 Moscow, Obrucheva str.,
30/1, building 2
www.urologyjournal.ru
www.bionika-media.ru
Chairman of Board of Directors:
I. G. Krasivskaya

Director General: O. O. Goryainova

Editor: M. V. Chelyukanova
Translator: K. A. Shiranov
Proof-reader: L. Yu. Andreeva

Art Director: M. A. Lyndina

Design and Layout Department:
Yu. V. Doroshina, A. I. Larin,
M. I. Polyakova

Advertising:
LLC "Bionika Media Innovation"
Tel. (495) 786-25-57

Head of the Department of
Advertising in the Medical Press:
N. I. Divlekeeva

Subscription and distribution:
Tel.: (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

ISSN 1728-2985 (printed version)
ISSN 2414-9020 (electronic version)
Price: free

Format 60x90 1/8; conventional
printing l. 14.
Printed in LLC "Borus-Print",
115201, Moscow, 1st Kotlyakovskiy lane, 3,
floor 2, room VII, room 5A, 5B (of 23)
Print run 5,000 copies

All rights reserved. No part of the journal
"Urologiia" may be reprinted and reproduced
in any form or by any means, printed or
electronic, without prior written permissions
of the publisher "Bionika Media Innovation".

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев, Г.А. Кузьменко, Т.С. Гусева. Применение иммунотропной терапии в комплексном лечении больных хроническим бактериальным циститом 5

М.И. Коган, Н.В. Воробьева, И.И. Белоусов. Распространенность и тяжесть симптомов нижних мочевыводящих путей при первой беременности здоровых женщин 11

Х.С. Ибишев, С.С. Тодоров, Р.С. Исмаилов, В.К. Мамедов, М.И. Коган. Морфологическое исследование уротелия в дифференциальной диагностике хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей 16

Б.А. Бердичевский, В.Б. Бердичевский, Е.В. Сапоженкова, И.В. Павлова, А.Р. Гоняев, А.Л. Болдырев, В.А. Шидин, Н.В. Аверина, А.В. Симонов, М.А. Корабельников. Клиническое значение ПЭТ/КТ молекулярно-клеточной диагностики воспалительных заболеваний органов мочевой системы 22

Т.М. Юрага, А.А. Гресь, Т.С. Кухта, Н.А. Гресь, А.Д. Гапоненко. Экспресс-анализ литогенных субстанций в разовой порции мочи, нормализованных по креатинину мочи: степень диагностической надежности 28

М.А. Фирсов, Е.А. Безруков, Д.Н. Спирин, В.С. Арутюнян, П.А. Симонов. Способы коррекции урологических осложнений трансплантированной почки. Собственный опыт 33

Б.А. Неймарк, Д.В. Борисенко, А.И. Неймарк, Н.А. Ноздрачев. Коррекция нарушения фертильности у больных хроническим абактериальным простатитом под влиянием гиперкапнической гипоксии 40

АНДРОЛОГИЯ

В.А. Божедомов, И.А. Корнеев, Н.А. Липатова, Г.Е. Божедомова, Р.А. Камарина, М.А. Николаева, Э.Ф. Галимова, Ш.Н. Галимов, Е.А. Епанчинцева, В.Н. Павлов, А.А. Камалов. Референтные показатели базового анализа эякулята фертильных мужчин: российские региональные особенности (многоцентровое поперечное ретроспективное исследование) 48

ОНКОУРОЛОГИЯ

А.А. Серегин, А.В. Серегин, К.Б. Колонтарев, Н.А. Шуститский, И.А. Чехонацкий, О.Б. Лоран. Предоперационные факторы, влияющие на достижение «трифекты» и «пентафекты» при резекции почки с опухолью 57

А.А. Курбанов, Я.Н. Чернов, Д.В. Чиненов, С.Р. Крюков, Е.В. Шпот. Трехтрокарная техника резекции почки для лечения почечноклеточной карциномы по сравнению со стандартной четырехтрокарной техникой: проспективное когортное исследование 63

Д.В. Перлин, В.П. Зипунников, А.О. Шманев, П.А. Куликов, Я.Н. Даньков. Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистэктомия 69

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.В. Бычкова, С.Б. Уренков, А.А. Подойницын, Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская. Рецидивы камнеобразования на мочеточниковом стенте у беременной с мочекаменной болезнью 75

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

A.V. Kuzmenko, T.A. Gyaurgiev, G.A. Kuzmenko, T.S. Guseva. The use of immunotropic therapy for the combination treatment of patients with chronic bacterial cystitis 5

M.I. Kogan, N.V. Vorobyeva, I.I. Belousov. Prevalence and severity of lower urinary tract symptoms during the first pregnancy in healthy women 11

Kh.S. Ibishev, S.S. Todorov, R.S. Ismailov, V.K. Mamedov, M.I. Kogan. Urothelial morphological study for differential diagnosis of chronic recurrent lower urinary tract infection 16

B.A. Berdichevsky, V.B. Berdichevsky, E.V. Sapozhenkova, I.V. Pavlova, A.R. Gonyaev, A.L. Boldyrev, V.A. Shidin, N.V. Averina, A.V. Simonov, M.A. Korabelnikov. Clinical significance of PET/CT molecular cell diagnostics of inflammatory diseases of the urinary system 22

T.M. Juraha, A.A. Gres, T.S. Kuchta, N.A. Gres, A.D. Gaponenko. Express analysis of lithogenic substances in a single urine portion normalized by urine creatinine: the degree of diagnostic reliability 28

M.A. Firsov, E.A. Bezrukov, D.N. Spirin, V.S. Arutiunian, P.A. Simonov. Management of urologic complications of the transplanted kidney. Personal experience 33

B.A. Neymark, D.V. Borisenko, A.I. Neymark, N.A. Nozdachev. Correction of infertility in patients with chronic abacterial prostatitis using hypercapnic hypoxia 40

ANDROLOGY

V.A. Bozhedomov, I.A. Korneev, N.A. Lipatova, G.E. Bozhedomova, R.A. Kamarina, M.A. Nikolaeva, E.F. Galimova, SH.N. Galimov, E.A. Epanchintseva, V.N. Pavlov, A.A. Kamalov. Reference values for basic ejaculate analysis from fertile men: Russian regional characteristics (multicenter cross-sectional retrospective study) 48

ONCOUROLOGY

A.A. Seregin, A.V. Seregin, K.B. Kolontarev, N.A. Shustitskiy, I.A. Chekhonatskiy, O.B. Loran. Preoperative factors affecting a rate of trifecta and pentafecta achievement after partial nephrectomy 57

A.A. Kurbanov, YA.N. Chernov, D.V. Chinenov, S.R. Kryukov, E.V. Shpot. Three-trocar partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma compared with the standard four-trocar technique: a prospective cohort study 63

D.V. Perlin, V.P. Zipunnikov, A.O. Shmanev, P.A. Kulikov, YA.N. Dankov. Laparoscopic extraperitoneal radical cystectomy 69

CLINICAL CASE

N.V. Bychkova, S.B. Urenkov, A.A. Podolnitsin, E.I. Prokopenko, I.G. Nikolskaya. Recurrence of stone formation in pregnant women with a ureteral stent 75

А.А. Камалов, Р.Т. Адамян, А.Л. Истранов, О.И. Старцева, С.Н. Зоркин, А.В. Верзин, М.М. Эхоян, Х.З. Иманова, О.Ю. Нестерова. Обходная гетеротопическая уретропластика как метод возможного выбора при хирургическом лечении протяженных стриктур заднего отдела уретры. Одна концепция – три клинических наблюдения 82

А.Г. Янковой, В.А. Степанов. Обширное геморрагическое осложнение после транскутанной толстоигльной биопсии почки 92

Е.Н. Врублевская, С.Г. Врублевский, Ф.О. Туров, А.С. Врублевский, А.А. Оганисян, Р.Ю. Валиев, Я.А. Галкина, М.М. Ханов, И.С. Ахметжанов. Применение гибридного доступа у детей при повторных оперативных вмешательствах на пузырно-мочеточниковом сегменте (клинический опыт) 96

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

А.О. Морозов, Е.Ю. Тимофеева, А.Ю. Суворов, С.Н. Алленов, Л.Г. Спивак. Эффективность и безопасность препарата Аденопросин у пациентов с заболеваниями предстательной железы. Систематический обзор и мета-анализ 102

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

В.Н. Павлов, Р.А. Казихинуров, А.А. Казихинуров, Р.И. Гуспанов, Б.И. Шамсов, А.Г. Вардикиан, Р.Р. Казихинуров. Регенеративные технологии при реконструктивных операциях на уретре: обзор литературы. Часть 1 113

С.А. Давлатбиев, Ш.П. Абдуллаев, Ш.Ю. Далгатов, М.Н. Шатохин, Г.Г. Борисенко, О.В. Теодорович. Особенности оперативного лечения мочекаменной болезни у пациентов с избыточной массой тела 118

В.В. Сергеев, В.Н. Павлов, В.Л. Медведев, В.В. Чурбаков. Роль андрогенного рецептора, тестостерона и связанных с ними факторов в развитии мочекаменной болезни 126

В.А. Шарбабчиев, Х.С. Ибишев, Н.И. Волкова, З.Р. Гусова, М.И. Коган. Нежелательные явления после отмены препаратов тестостерона, применяемых в немедицинских целях 131

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция экспертного совета «Перспективы патогенетической терапии гиперактивного мочевого пузыря/недержания мочи в современных реалиях. первый год применения препарата Везустен» 136

ЮБИЛЕЙ

Медведев Владимир Леонидович (к 65-летию со дня рождения) 139

ПАМЯТНАЯ ДАТА

Памяти доктора медицинских наук, профессора Валентина Яковлевича Симонова (к 85-летию со дня рождения) 140

A.A. Kamalov, R.T. Adamyan, A.L. Istranov, O.I. Startseva, S.N. Zorkin, A.V. Verzin, M.M. Ekhoian, KH.Z. Imanova, O.YU. Nesterova. Bypass heterotopic urethroplasty as a method of possible choice in the surgical treatment of extended strictures of the posterior urethra. One concept – three clinical cases 82

A.G. Yankovoy, V.A. Stepanov. Extensive hemorrhagic complication after a transcutaneous thick-needle biopsy of his own kidney 92

E.N. Vrublevskaya, S.G. Vrublevskiy, F.O. Turov, A.S. Vrublevskiy, A.A. Oganisyan, R.Yu. Valiev, YA.A. Galkina, M.M. Khanov, I.S. Akhmetzhanov. Use of hybrid access in children in repeated surgery on the vesicalureteral segment (case report) 96

SYSTEMATIC REVIEW

A.O. Morozov, E.Yu. Timofeeva, A.Yu. Suvorov, S.N. Allenov, L.G. Spivak. Efficiency and safety of the drug Adenoprosin in patients with prostate diseases. Systematic review and meta-analysis 102

LITERATURE REVIEWS

V.N. Pavlov, R.A. Kazikhinurov, A.A. Kazikhinurov, R.I. Guspanov, B.I. Shamsov, A.G. Vardikian, R.R. Kazikhinurov. Regenerative technologies in reconstructive operations on the urethra: a review. Part 1 113

S.A. Davlatbiev, Sh.P. Abdullaev, Sh.Yu. Dalgatov, M.N. Shatokhin, G.G. Borisenko, O.V. Teodorovich. Specific features of surgical treatment of urolithiasis in overweight patients 118

V.V. Sergeev, V.N. Pavlov, V.L. Medvedev, V.V. Churbakov. The role of the androgen receptor, testosterone and related factors in the development of urolithiasis 126

V.A. Sharbabchiev, Kh.S. Ibishev, N.I. Volkova, Z.R. Gusova, M.I. Kogan. Adverse events after discontinuation of testosterone preparations, used for non-medical purposes 131

RESOLUTION

Resolution of the Expert Council «Current prospects for pathogenetic therapy of overactive bladder syndrome/urinary incontinence. The first-year experience of using the drug Vesusten» 136

ANNIVERSARY

Medvedev Vladimir Leonidovich (to the 65th anniversary of birth) 139

MEMORABLE DATE

In memory of doctor of medical sciences (Ph.D., MD), professor Valentin Yakovlevich Simonov (to the 85th anniversary of birth) 140

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЦИСТИТОМ

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Россия; ²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Автор для связи: А. В. Кузьменко — д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru

Введение. Лечение инфекции нижних мочевыводящих путей в первую очередь подразумевает применение антибиотиков. Однако эффективность антибиотикотерапии значительно снизилась. Важнейшим звеном патогенетической терапии хронического цистита, способным предотвратить хронизацию воспаления, признается иммуноактивная терапия. В последние годы появился ряд публикаций, доказывающих преимущества иммуномодулирующей терапии.

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ эффективности различных дозировок препарата ВИФЕРОН® в комплексном лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита.

Материалы и методы. В исследование включены 90 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с хроническим бактериальным циститом в стадии обострения, которые были разделены на 3 группы по 30 человек. В группе 1 женщины получали антибактериальную терапию. В группе 2 в сочетании со стандартной антибактериальной терапией был назначен препарат ВИФЕРОН® в виде суппозиторий по 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней. В группе 3 стандартная антибактериальная терапия была назначена совместно с препаратом ВИФЕРОН® по 3 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней. Обследование проводилось на 1-е, 5-е и 10-е сутки.

Результаты. На первые сутки в обеих исследуемых группах имеются признаки обострения хронического цистита, такие как учащенное мочеиспускание с резью, urgentные позывы, ноктурия, лейкоцитурия. Результаты клинико-лабораторных исследований, полученные на 5-е сутки терапии в группах 2 и 3, статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей в группе 1. Наиболее выраженная положительная динамика количества ночных мочеиспусканий, количества urgentных позывов в сутки и интенсивности болевых ощущений была отмечена в группе 3. К 10-м суткам терапии средние значения исследуемых клинико-лабораторных показателей снизились до нормального уровня во всех трех группах, статистически значимых различий выявлено не было ($p < 0,05$). Не смотря на то что исходно у всех пациенток был подтвержден бактериальный характер заболевания, к 5-м суткам терапии у всех 100% пациенток была зарегистрирована эрадикация возбудителя.

Заключение. Терапия, сочетающая иммуномодуляторы и антибиотики, позволяет достичь быстрого статистически значимого эффекта у женщин с хроническим бактериальным циститом к 5-м суткам терапии. Применение препарата ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ в сочетании с антибактериальной терапией в данном исследовании продемонстрировало наибольшую эффективность при лечении данной категории больных в отношении клинических и лабораторных проявлений заболевания.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевыводящих путей, хронический цистит, иммунотерапия, интерферон альфа, ВИФЕРОН®

Для цитирования: Кузьменко А.В., Гяургиев Т.А., Кузьменко Г.А., Гусева Т.С. Применение иммунотропной терапии в комплексном лечении больных хроническим бактериальным циститом. Урология. 2023;5:5–10

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.5-10>

Введение. Одной из наиболее сложных проблем в современной урологии остается инфекция нижних мочевыводящих путей (ИНМП). Каждый год более 7 млн женщин обращаются за медицинской помощью по поводу цистита. Не менее 30% из них страдают от хронической рецидивирующей формы заболевания. В 40% случаев данное заболевание встречается у женщин в работоспособном возрасте 20–40 лет и приводит к утрате трудоспособности [1–5]. Оно приводит к резкому снижению физической и психической активности, ограничению свободы передвижений, нарушению привычного образа жизни и психоэмоциональным расстройствам, что, в свою очередь, отражается и на состоянии всего организма [6–8].

В основе лечения ИНМП чаще всего лежит антибактериальная терапия. Однако существует четкая тенденция к снижению ее эффективности, прослеживающаяся в последние годы [9–11]. С одной стороны, причиной этому служит нерациональное использование данных препаратов как врачами, так и пациентами, которое приводит к снижению чувствительности микроорганизмов и селекции антибиотикорезистентных штаммов. При этом важное значение имеет тот факт, что в ближайшие 10–15 лет не ожидается появления антибактериальных препаратов с принципиально новым механизмом действия, что обуславливает необходимость разработки новых альтернативных схем

терапии и методов более эффективного использования уже имеющихся препаратов [12, 13].

С другой стороны, это связано со свойствами самих микроорганизмов. Возбудители ИМП имеют способность к адгезии — прикреплению при помощи ворсинок к клеткам эпителия, что позволяет бактериям противостоять току мочи и обеспечивает их способность к колонизации. Кроме того, патогенные микроорганизмы обладают свойствами репликации, репродукции в зонтичных клетках эпителия мочевыводящих путей, инвазии в глубокие слои уротелия и образования биопленок. Микробная биопленка — специализированная экосистема, обеспечивающая жизнеспособность и сохранение составляющих ее видов микроорганизмов, а также увеличение их общей популяции. В ее состав входят отдельные микроколонии бактерий одного или разных родов и видов, внеклеточный матрикс внутри микроколоний и между ними с сетью каналов для движения жидкости и поверхностная оболочка матрикса, содержащая мембранно-подобную структуру. Поверхностная оболочка уменьшает доступ антибактериальных препаратов, а компоненты межклеточного матрикса их связывают и инактивируют. Внутри биопленки устойчивые бактерии защищают чувствительные, выделяя ферменты в матрикс, и происходит распространение генов антибиотикоустойчивости [14, 15].

Чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма человека, тем большим патогенным потенциалом могут обладать бактериальные агенты. Таким образом, выраженность воспалительного процесса зависит от состояния местного и общего иммунитета, как специфического, так и неспецифического. Патологические изменения иммунной системы являются одной из вероятных причин, приводящих к хроническому течению и рецидивированию воспалительного процесса. Стандартная терапия инфекций НМП обычно включает антибактериальные препараты [1, 2]. Но ни один из антибиотиков не обеспечивает защиты от рецидивов инфекции при нарушении защитных механизмов мочевыводящих путей [15, 16].

Важнейшим звеном патогенетической терапии хронического цистита, способным предотвратить хронизацию воспаления, признается иммуномодулирующая терапия. В ее задачи входят стимуляция фагоцитарной активности, нормализация баланса Т-клеточного звена иммунитета, стимуляция интерферонообразования и синтеза неспецифических факторов защиты. Поэтому в последние годы появился ряд публикаций, доказывающих преимущества иммуноактивной терапии [17, 18]. Включение интерферона в комплексное лечение инфекций мочевой системы обусловлено тем, что бактериальная инфекция повреждает клетки уротелия и препятствует синтезу собственных интерферонов. Из трех идентифицированных видов интерферона человека — интерферон альфа, бета и гамма — в терапии латентных форм инфекций НМП используются препараты интерферона альфа. Среди них наиболее известен ВИФЕРОН®, комплексный препарат, содержащий интерферон альфа-2b, токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту [19].

В настоящее время существует несколько схем применения препарата: ВИФЕРОН® в виде суппозитория по 1 000 000 МЕ ректально в течение 10 дней и по 3 000 000 МЕ ректально в течение 10 дней [20].

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ эффективности различных дозировок препарата ВИФЕРОН® в комплексном лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита.

Материалы и методы. Нами проведено обследование 90 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом «хронический рецидивирующий бактериальный цистит в стадии обострения».

Критериями постановки диагноза служили клиническая картина заболевания, данные микроскопического и бактериологического исследований мочи.

Критериями не включения в исследование явились признаки острого пиелонефрита и осложненной инфекции мочевыводящих путей (лихорадка, боль в пояснице, нарушение оттока мочи, аномалии развития мочеполовой системы, травмы и операции на органах малого таза, пролапс тазовых органов), сахарный диабет и тяжелые сопутствующие соматические заболевания, неоткорректированная гипотензия, постменопауза, прием антибиотиков в течение последних 12 месяцев.

Пациенты были разделены методом случайной выборки на 3 группы по 30 человек. Группы были сравнимы по демографическим и клиническим характеристикам.

В группу 1 входили женщины, получавшие стандартную антибактериальную терапию препаратами нитрофуранового ряда в соответствии с клиническими рекомендациями «Цистит у женщин — 2021» [1]. При необходимости производилась ее коррекция по результатам бактериального посева мочи с учетом чувствительности микроорганизмов.

В группу 2 входили пациентки, которые в сочетании со стандартной антибактериальной терапией получали препарат ВИФЕРОН® в виде суппозитория по 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней.

В группу 3 входили пациентки, которые в сочетании со стандартной антибактериальной терапией получали препарат ВИФЕРОН® в виде суппозитория по 3 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Всем больным было проведено обследование: сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование, консультация гинеколога. Каждой женщине было предложено ежедневное заполнение дневников мочеиспусканий, по данным которых оценивались частота мочеиспусканий, наличие urgentных позывов, ноктурия на 1-е, 5-е и 10-е сутки. Произведена оценка интенсивности рези при мочеиспускании по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли на 1-е, 5-е и 10-е сутки.

Лабораторный мониторинг включал общий анализ крови (ОАК); общий анализ мочи (ОАМ), трехкратное бактериологическое исследование проб мочи с посевом урокультуры на твердые питательные среды, установление вида возбудителей, чувствительность к антибиотикам и степень бактериурии на 1-е, 5-е и 10-е сутки.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы MS Excel 11.0 из стандартного пакета MS Office 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. При проверке статистических гипотез применяли методы параметрической (*t*-test Стьюдента) статистики. При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывали параметр *p*, вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята равной 5% ($p < 0,05$).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Результаты. Исходно у всех пациенток в трех группах были зафиксированы признаки, характерные для обострения хронического цистита, такие как поллакиурия, боль и резь при мочеиспускании, urgentные позывы, ноктурия,



ВИФЕРОН® КОМПЛЕКСНАЯ ЗАЩИТА

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ,
ОПОСРЕДОВАННОЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ,
ПРОТИВОВИРУСНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



Применение препарата ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии заболеваний урологического профиля, в том числе при лечении хронического бактериального простатита, инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта* способствует:



ускорению элиминации
бактериального агента¹



уменьшению частоты
рецидивов^{1,3}



снижению выраженности
воспалительно-пролиферативных
процессов^{1,2}



восстановлению
функционирования
эндогенной системы
интерферона⁴



снижению терапевтических доз
антибактериальных препаратов⁴



P N000017/01

Для медицинских работников и фармацевтов
РЕКЛАМА

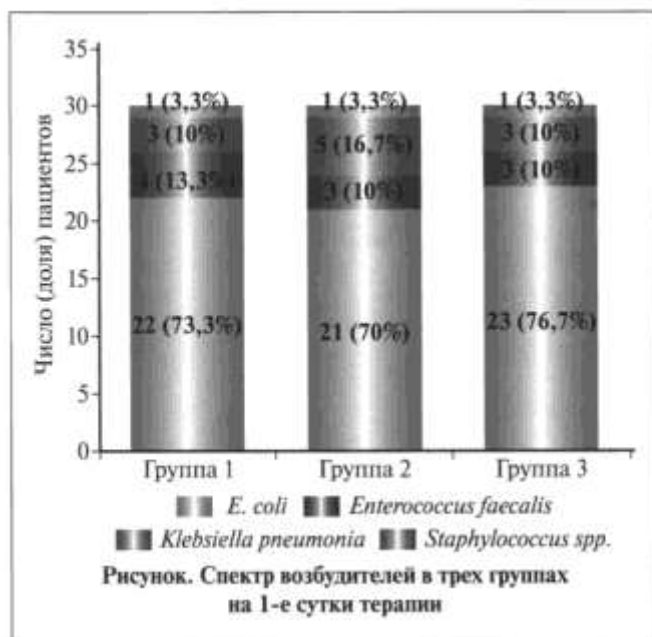
* Хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция, уреаплазмоз, трихомониаз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивирующий влагалищный кандидоз, микоплазмоз.

¹ Эффективность и безопасность препарата интерферона альфа-2b в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование / Х.С. Ибишев, М.И. Коган, В.В. Дубенский, Вл.В. Дубенский, И.С. Шорманов, А.С. Соловьев, И.В. Баженов, Д.В. Романенко, Е.Н. Выклова // Лечащий врач. 2023; 3 (26).

² Эффективность рекомбинантного интерферона α-2b у пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом, перенесших COVID-19 / Х.С. Ибишев, Ю.Л. Набока, П.А. Крайний, И.А. Гудима, А.Д. Плякин, Я.О. Прокоп, А.В. Ильяш // Вестник урологии. 2022;10(4).

³ Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей / Х.С. Ибишев // Эффективная фармакотерапия. 26/2015.

⁴ Инструкция по медицинскому применению P N000017/01.



лейкоцитурия (см. таблицу). Достоверных различий в указанных показателях перед началом терапии не выявлено ($p \geq 0,05$).

На 1-е сутки по результатам микробиологического исследования мочи у всех пациенток был подтвержден бактериальный характер воспаления. Спектр возбудителей в трех группах на 1-е сутки представлен на рисунке. Все выявленные микроорганизмы были чувствительны к фосфомицину, нитрофуранам и цефалоспорином.

Результаты клинико-лабораторных исследований, полученные на 5-е сутки терапии в группах 2 и 3, статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей в группе 1 (см. таблицу). Наиболее выраженная положительная динамика числа ночных мочеиспусканий, количества urgentных позывов в сутки и интенсивности болевых ощущений была отмечена в группе 3. Данные различия были также статистически значимыми ($p < 0,05$).

К 5-м суткам эрадикация возбудителя отмечена в 100% наблюдений во всех трех группах.

К 10-м суткам терапии средние значения исследуемых клинико-лабораторных показателей снизились до нормального уровня во всех трех группах. Статистически значимых различий выявлено не было ($p < 0,05$).

На 10-е сутки посевы мочи в трех группах также были стерильны.

Обсуждение. Ведущую роль в патогенезе любых хронических воспалительных заболеваний играет гипоксия тканей и транзиторная дисфункция иммунной системы. При возникновении цистита в организме человека первоначально происходит активация местного и гуморального иммунитета в виде выработки антител. Несостоятельность врожденного иммунитета слизистых оболочек мочевыводящих путей приводит к активации инфекции и развитию острого воспаления [17, 18].

Следовательно, оправданным является применение для лечения или профилактики ИНМП альтернативных подходов к лечению, среди которых более обоснованной и доказанной на сегодняшний день является иммунотерапия. Способность интерферона увеличивать продукцию иммуноглобулинов, фагоцитарную активность макрофагов, подавлять размножение бактерий обуславливает целесообразность его применения в лечении данной категории больных.

ВИФЕРОН® оказывает противовирусное, антибактериальное и антипролиферативное действия [20]. Его непосредственное влияние на иммунную систему проявляется активацией естественных киллеров, Т-хелперов, увеличением числа цитотоксических Т-лимфоцитов, усилением дифференцировки В-лимфоцитов. Токоферол и аскорбиновая кислота в составе препарата ВИФЕРОН®, как известно, являются компонентами антиоксидантной системы и оказывают мембраностабилизирующее действие, способствуют регенерации тканей, улучшают тканевое дыхание. Данные обстоятельства позволяют использовать интерфероны, когда при нарушении проницаемости мукополисахаридной субстанции мочевого пузыря необходима антиоксидантная и регенеративная активность для снижения процессов воспаления в стенке мочевого пузыря. Показано, что ректальное введение интерферона альфа-2b обеспечивает более длительную циркуляцию его в крови, чем при внутримышечном и внутривенном введении.

Препарат ВИФЕРОН® уже длительное время успешно применяется при инфекционных заболеваниях и имеет широкую доказательную базу. Однако существует небольшое количество исследований, посвященных его применению при ИНМП [17, 18].

В исследовании профессора Х.С. Ибишева [17], опубликованном в 2012 г., были приведены результаты применения препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии женщин с подтвержденным хроническим бактериальным циститом без анатомо-физиологических нарушений мочевыводящих путей. В исследование были включены 64 женщины, которые были распределены на 2 группы.

Таблица
Сравнительная характеристика результатов клинико-лабораторных исследований в двух группах на 1-е, 5-е и 10-е сутки

Сутки терапии	1-е			5-е			10-е		
Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.1	Гр.2	Гр.3
Число мочеиспусканий в сутки	13,8±2,5	13,9±2,6	13,8±2,5	7,5±1,1	5,3±0,7*	4,5±0,8**	4,5±0,7	4,2±0,5	4,1±0,6
Число urgentных позывов в сутки	7,5±1,9	7,5±1,8	7,4±1,9	2,1±1,0	1,1±0,8*	0,7±0,6**	0,4±0,5	0,3±0,4	0,3±0,4
Число ночных мочеиспусканий	4,1±0,8	4,2±0,8	4,2±0,9	2,6±1,4	1,0±0,9*	0,9±0,7*	0,3±0,4	0,4±0,5	0,3±0,4
Интенсивность боли, баллы	7,1±0,6	7,2±0,7	7,2±0,6	1,9±0,7	0,9±0,3*	0,4±0,3**	0,3±0,4	0,3±0,4	0,2±0,3
Число лейкоцитов в моче (в поле зрения)	192,3±37,2	189,9±38,4	191,1±37,9	15,9±10,2	7,9±9,5*	5,0±4,5**	2,5±1,1	2,4±1,1	2,3±1,0

Примечание. Статистическая значимость различий: * – с группой 1 $p < 0,05$; ** – с группами 1 и 2 $p < 0,05$.

В первой группе проводилась терапия Фосфомицином, а во второй Фосфомицин назначался в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® в дозировке 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки. Согласно представленным результатам лишь у 53% пациенток первой группы к 5-м суткам было отмечено исчезновение симптомов цистита, тогда как во второй группе на фоне терапии препаратом ВИФЕРОН® симптомы отсутствовали у 90% пациенток. Терапия, сочетающая иммуномодуляторы и антибиотики, позволила достичь быстрого клинического и лабораторного эффекта у женщин с рецидивирующим циститом.

Полученные в ходе проведенного нами исследования результаты сопоставимы с данными, представленными в литературе. Сравнительный анализ динамики полученных показателей в каждой из изучаемых групп с 1-е по 10-е сутки показал, что в процессе лечения значения исследуемых показателей достигли нормальных значений. Динамика изменения показателей, которые достигли нормальных значений к 10-м суткам в обеих группах, свидетельствует об эффективности проведенной терапии. В группах пациенток, получавших препарат ВИФЕРОН®, была зафиксирована статистически более значимая ($p < 0,05$) положительная динамика исследуемых клинических и лабораторных показателей к 5-м суткам терапии, которая позволяет говорить о более быстром купировании воспалительного процесса у больных, получавших иммунотерапию. Однако в нашем исследовании был также проведен анализ различных режимов терапии препаратом ВИФЕРОН®. Статистически более значимое снижение ($p < 0,05$) частоты мочеиспусканий, urgentных позывов, а также выраженности лейкоцитурии к 5-м суткам в группе 3 позволяет говорить о более высокой эффективности препарата ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ 2 раза в день в комплексной терапии женщин с хроническим бактериальным циститом.

В исследовании 2012 г. [17] также была произведена оценка влияния антибактериальной терапии в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® в дозе 1 000 000 МЕ на частоту развития рецидивов заболевания. Согласно представленным данным, рецидив инфекции отмечен через 3 мес. у 6% пациенток 1-й группы. Через 6 мес. повторное лечение назначалось 17,1% женщин 1-й группы против 6,6% пациенток 2-й группы соответственно. Рецидив заболевания через 12 мес. регистрировали в 35,3% наблюдений у пациенток 1-й группы, тогда как во 2-й группе данный показатель составил 10%, что указывает на достоверно более высокую эффективность сочетания антибактериальных препаратов с интерферонами, в частности с препаратом ВИФЕРОН® в отношении рецидивов заболевания.

Аналогичные результаты были получены в ходе следующего исследования в 2014 г., в которое были включены 43 женщины с длительно персистирующей ИНМП (средняя продолжительность заболевания – 6,5 лет) [18].

Учитывая полученные в ходе нашего исследования результаты, свидетельствующие о более высокой эффективности препарата ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ, целесообразно продолжить наблюдение за исследуемой когортой пациенток для оценки влияния данного режима иммунотерапии на частоту рецидивов цистита.

Заключение. Терапия, сочетающая иммуномодулятор и антибиотик, позволяет достичь быстрого статистически значимого эффекта у женщин с хроническим бактериальным циститом к 5-м суткам терапии. Применение препарата ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ в сочетании с антибактериальной терапией в данном исследовании продемонстрировало наибольшую эффективность при лечении

данной категории больных в отношении клинических и лабораторных проявлений заболевания. Полученные данные, на наш взгляд, дают основание для дальнейшего изучения эффективности различных режимов иммунотерапии препаратом ВИФЕРОН®, в частности, с целью оценки влияния на частоту развития рецидивов заболевания у женщин с хроническим бактериальным циститом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Russian clinical guidelines «Cystitis in women» (2021) (Российские клинические рекомендации «Цистит у женщин» (2021)).
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
3. Anger J., Lee U., Ackerman A.L. et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. J Urol. 2019;202(2):282–289. doi: 10.1097/JU.000000000000296. Epub 2019 Jul 8.
4. Sinyakova L.A. Modern views on antibacterial therapy of the urinary tract. Tactics of management of patients with recurrent cystitis. Urologiia. 2010;3:45–49. Russian (Синякова Л.А. Современные взгляды на антибактериальную терапию мочевого пузыря. Тактика ведения больных с рецидивирующим циститом. Урология. 2010;3:45–49).
5. Gadzhieva Z.K., Kazilov Y.B. Features of the approach to prevention of recurrent infections of the lower urinary tract. Urologiia. 2016;S3:65–76. Russian (Гаджиева З.К., Казилев Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2016(S3):65–76).
6. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Chronobiological approach to the treatment of chronic recurrent bacterial cystitis in the acute stage. Urologiia. 2017;2:60–65. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Хронобиологический подход к терапии хронического рецидивирующего бактериального цистита в стадии обострения. Урология. 2017;2:60–65).
7. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Current trends in the treatment of chronic recurrent bacterial cystitis. Urologiia. 2020;6: 52–57. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Современные тенденции в лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита. Урология. 2020;6: 52–57).
8. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. The use of D-mannose in the prevention of recurrent lower urinary tract infection in women. Urologiia. 2020;3:128–132. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Применение D-маннозы в профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. Урология. 2020;3:128–132).
9. Ny S., Edquist P., Dumpis U., Grondahl-Yli-Hannuksela K. et al. Antibiotic resistance of Escherichia coli from outpatient urinary tract infection in women in six European countries including Russia. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2019;17:25–34. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.11.004.
10. Palagin I. S., Sukhorukova M. V., Dekhnich A.V., Eidelstein M. V., Shevelev A. N., Grinev A.V., Perepanova T. S., Kozlov R. S., research group DARMIS. The current state of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the study «DARMIS» (2010–2011). Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2012;14(4):280–302. Russian (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа ДАРМИС. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования ДАРМИС (2010–2011). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14(4):280–302).
11. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Eidel'shteyn M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. Antibiotic resistance of nonhospital urinary tract pathogens in Russia: results of the DARMIS-2018 multicenter study. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 2019;21(2):134–46. DOI:10.36488/cmasc.2019.2.134-146 Russian (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):134–46).
12. Shepherd A.K., Pottinger P.S. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. Med Clin N Am. 2013;97:737–757.
13. Strategy to Prevent the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation until 2030. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/>

doc/71677266 Russian (Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года [Электронный ресурс]: утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сент. 2017 г. № 2045-р // ГАРАНТ.РУ. Инф.-правовой портал.)

14. Naboka Yu.L., Gudima I.A., Miroshnichenko E.A., Kogan M.I., Ibishev H.S., Vasilyeva L.I. Etiological structure and antibiotic sensitivity of uropathogens in chronic recurrent lower urinary tract infection. *Urologiya*. 2011; 6:12–16. Russian (Набока Ю. Л., Гудима И. А., Мирошничко Е. А., Коган М. И., Ибишев Х. С., Васильева Л. И. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность уропатогенов при хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Урология*. 2011;6:12–16).
15. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Systemic enzyme therapy in the treatment of women with chronic recurrent bacterial cystitis. *Urologia*. 2020;2:35–40. Russian (Кузьменко А. В., Кузьменко В. В., Гяургиев Т. А. Системная энзимотерапия в лечении женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом. *Урология*. 2020;2:35–40).
16. Kuzmenko A.V., Gyaurgiev T.A., Kuzmenko V.V. Efficacy of fosfomycin trometamol for acute uncomplicated cystitis. *Urologia*. 2018;6:70–75. Russian (Кузьменко А. В., Гяургиев Т. А., Кузьменко В. В. Эффективность применения фосфомицина трометамола при остром неосложненном цистите. *Урология*. 2018;6:70–75).
17. Ibishev H.S. The expediency of interferon therapy for recurrent lower urinary tract infection. *The Attending Physician*. 2013;12:88–91. Russian (Ибишев Х. С. Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Лечащий Врач*. 2013;12:88–91).
18. Ibishev H.S., Malinovsky V.V., Parfenov V.V. Treatment of persistent infection of the lower urinary tract in women. *The Attending Physician*. 2014;9:90–93. Russian (Ибишев Х. С., Малиновская В. В., Парфенов В. В. Лечение персистирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. *Лечащий Врач*. 2014;9:90–93).
19. <https://grls.rosminzdrav.ru>
20. Instructions for medical use of Viferon Russian (Инструкция по медицинскому применению препарата ВИФЕРОН®).

Поступила 10.09.2023

Принята в печать 16.09.2023

Received 10.09.2023

Accepted 16.09.2023

Источник финансирования: не указан.

Financing source: not specified.

THE USE OF IMMUNOTROPIC THERAPY FOR THE COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC BACTERIAL CYSTITIS

A.V. Kuzmenko¹, T.A. Gyaurgiev¹, G.A. Kuzmenko¹, T.S. Guseva²

¹Department of Urology of the FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia;

²N.F. Gamaleya Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Kuzmenko A.V. — Ph.D., MD, professor, professor at the Department of Specialized Surgical disciplines of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: Kuzmenkoav09@yandex.ru

Introduction. Treatment of lower urinary tract infection primarily involves the antibiotics. However, the efficiency of antibacterial therapy has significantly decreased. Immunomodulators are recognized as the most important link in the pathogenetic therapy of chronic cystitis, which can prevent the development of chronic inflammation. In recent years, a number of publications have appeared proving the benefits of immunomodulatory therapy.

Aim. To carry out a comparative analysis of the efficiency of various dosages of the drug VIFERON® for the combination treatment of chronic recurrent bacterial cystitis.

Materials and methods. A total of 90 women aged from 18 to 45 years with chronic bacterial cystitis in the acute stage were included in the study. They were divided into 3 groups of 30 each. In group 1, women received antibacterial therapy. In group 2, the drug VIFERON® was prescribed in the form of suppositories of 1,000,000 IU rectally for 10

days in combination with antibacterial therapy. In group 3, standard antibacterial therapy was prescribed with VIFERON® b at 3,000,000 IU rectally for 10 days. The follow-up was carried out on the 1st, 5th and 10th days.

Results. On the 1st day in both groups there were signs of exacerbation of chronic cystitis, such as frequent urination, burning during urination, urgency, nocturia, leukocyturia. The results of clinical and laboratory studies obtained on the 5th day of therapy in groups 2 and 3 differed significantly ($p < 0.05$) from those in group 1. In addition, the number of episodes of nocturia and urgency per day, and the pain intensity were closer to normal in group 3. These differences were also significant ($p < 0.05$). By the 10th day of therapy, the average values of the clinical and laboratory parameters decreased to normal levels in all three groups; there were no significant differences ($p < 0.05$). Despite the fact that at baseline bacterial nature of the cystitis was confirmed in all patients, by the 5th day of therapy, eradication of the pathogen was registered in all cases.

Conclusion. A combination of immunomodulators and antibiotics results in a rapid significant improvement in women with chronic bacterial cystitis by the 5th day of therapy. The use of the drug VIFERON® at a dose of 3,000,000 IU in combination with antibacterial therapy demonstrated the greatest efficiency in clinical and laboratory manifestations.

Key words: lower urinary tract infections, chronic cystitis, immunotherapy, interferon alpha, VIFERON®

For citation: Kuzmenko A.V., Gyaurgiev T.A., Kuzmenko G.A., Guseva T.S. The use of immunotropic therapy for the combination treatment of patients with chronic bacterial cystitis. *Urologia*. 2023;5: 5–10

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.5-10>

Информация об авторах:

Кузьменко А. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7927-7015>

Гяургиев Т. А. — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: gta001100@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-6264>

Кузьменко Г. А. — студентка 2-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия; e-mail: KGA00110009@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6308-5211>

Гусева Т. С. — научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалея» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия; e-mail: oparcae@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4519>

Author information:

Kuzmenko A.V. — Ph.D., MD, professor, professor at the Department of Specialized Surgical disciplines of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7927-7015>

Gyaurgiev T.A. — Ph.D., associate professor at the Department of Specialized Surgical disciplines of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: tima001100@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-6264>

Kuzmenko G.A. — 2-year student of the Pediatric faculty of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: KGA00110009@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6308-5211>

Guseva T.S. — researcher of the Laboratory of ontogenesis and correction of interferon system of N.F. Gamaleya Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: oparcae@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4519>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ПЕРВОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

¹Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия;
²кафедра акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Автор для связи: М. И. Коган — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: dept_kogan@mail.ru

Цель исследования: изучение распространенности и тяжести симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) у здоровых первобеременных одним плодом на протяжении всей беременности в одном из южных регионов России.

Материалы и методы. В 2021–2022 гг. в одном центре проведено неинтервенционное наблюдательное проспективное исследование с последовательным набором, в котором из 280 беременных женщин, согласно критериям включения/исключения, отобраны 30 здоровых первобеременных. Данные получены анкетированием по опроснику I-PSS.

Результаты. Нарушения мочеиспускания развиваются уже в I триместре беременности, прогрессивно усиливаясь к ее концу. Частота регистрации дневной и ночной поллакиирии в I триместре составляет 60%, достигая 100% в III триместре. На протяжении всего периода наблюдения преобладающими симптомами являются ирритативные, их частота становится максимальной к концу беременности. Подобным образом проявляется и ноктурия. Умеренные и тяжелые симптомы нарушения мочеиспускания характеризуются прогрессированием на протяжении периода исследования.

Обсуждение. Исследования, подобные нашему, проводились ранее во многих странах, в России — впервые. В них изучались недержание мочи, симптомы гиперактивного мочевого пузыря и влияние нарушений мочеиспускания на качество жизни. По нашим данным, у беременных регистрируется весь спектр СНМП, и их распространенность выше, чем в общей популяции. Предполагаем, что различия могут быть связаны с особенностями течения беременности (предлежание плода, многоводие), особенностями когорты (возраст, социальный статус и т.д.), беспокойством женщин за благополучие плода и исход беременности, что нашло свое отражение в показателях качества жизни, ухудшающихся от I к III триместру. Ограничения исследования связаны с его проведением в одиночном медицинском городском центре, строгой селекцией женщин, обусловившими небольшую величину выборки. В связи с этим результаты обобщения наших данных не следует распространять на всю страну.

Заключение. Ургентность мочеиспускания, дневная поллакиирия и ноктурия, усиливающиеся в своей частоте и тяжести на протяжении беременности, характерны для молодых здоровых первобеременных и отличают их от небеременных женщин. Нарастание СНМП во время беременности определяет ухудшение качества жизни женщин. Это обуславливает необходимость своевременного урологического консультирования на всех этапах беременности.

Ключевые слова: СНМП, беременность, поллакиирия, ноктурия, качество жизни

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Коган М.И., Воробьева Н.В., Белоусов И.И. Распространенность и тяжесть симптомов нижних мочевыводящих путей при первой беременности здоровых женщин. Урология. 2023;5:11–15.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.11-15>

Введение. Как известно, беременность сопровождается значимыми анатомо-физиологическими изменениями, включая и дородовую дисфункцию нижних мочевыводящих путей. Здесь играют роль множество внешних и внутренних факторов, таких как прогрессирующее увеличение матки и массы плода, гормональные эффекты, анатомические изменения мышц тазовой диафрагмы, подвижность уретры др. [1, 2], которые способствуют развитию СНМП, в том числе недержанию мочи [3–5], которое более других снижает качество жизни [3, 6, 7].

Согласно данным систематического обзора и мета-анализа Н. Ф. Моосдорфф-Steinhauser и соавт. [5] за последние 20 лет в мире опубликовано не менее 70 статей о СНМП во

время беременности. Были показаны значимые различия в частоте и тяжести различных нарушений мочеиспускания у беременных в «восточных» и «западных» цивилизациях, что связывают с этническими факторами (рост, масса тела женщины, тип телосложения до беременности и т.д.) [1–3, 6–9]. Однако при выявлении СНМП использовались различные шкалы и опросники (IPSS, UDI, IPIQ, ICIQ-FLUTS, ICIQ-OAB и др.), что безусловно затрудняет сравнительный анализ результатов исследований. Многие публикации демонстрируют анализ СНМП исключительно в третьем триместре беременности, некоторые из них — во втором и третьем триместрах и, к сожалению, единичны работы, прослеживающие женщин от I до III триместров [6–10].

Однако в этих статьях далеко не всегда разделяются первично и повторнородящие, здоровые женщины и имеющие различную коморбидность, молодые и «пожилые» беременные, и т.д. [9, 11–13].

Цель настоящего исследования: изучить распространенность и тяжесть СНМП у здоровых первородящих одним плодом на протяжении всей беременности в одном из южных регионов России.

Материалы и методы. В одноцентровое неинтервенционное наблюдательное проспективное с последовательным набором исследование включены 30 здоровых женщин из 280 обратившихся в женскую консультацию на протяжении 2021–2022 гг. Ростова-на-Дону для установления беременности.

Критерии отбора: женщины – жительницы города, четко понимающие вопросы на русском языке, в возрасте 18–40 лет, первородящие одним плодом, с наличием стабильного семейного положения, сексуальной активностью на протяжении не менее 6 мес. до беременности и отсутствием в анамнезе серьезных заболеваний, в том числе жизненно важных органов.

250 женщин не соответствовали критериям включения: женщина с анамнезом аборт, выкидыша, мертворождения, неонатальной смерти, с приемом антидепрессантов или депрессией.

Инструментами исследования явились опрос с определением характеристик мочеиспускания и валидированный опросник I-PSS. Все участницы использовали одну и ту же версию анкеты. Боль при микции оценивали по визуальной аналоговой шкале. Кроме того, были собраны демографические данные.

Исследования проведены на 10–12, 22–24 и 34–36-й неделях беременности. Процедуры исследования одобрены ЛНЭК при РостГМУ (протокол №15/20 от 08.10.20 г.), все участницы исследования дали информированное согласие.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Данные обработаны непараметрическими методами, качественные показатели представлены как абсолютные и относительные частоты (проценты). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ]), сравнение связанных признаков осуществляли тестами Вилкоксона и Краскела–Уоллиса. При сравнении различия считали статистически значимыми, если вероятность ошибки была менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты. Характеристика когорты представлена в табл. 1.

Молодые женщины, включенные в исследование, имели нормальную или избыточную массу тела, женщин с ожирением не было. Прибавка индекса массы тела (ИМТ) от I к III триместру составила 4,2 кг/м². Медиана возраста дебюта сексуальной активности составила 18,0 лет, хотя у

40% женщин этот дебют состоялся в возрасте старше 18 лет. Только 40% женщин не имели половых партнеров до брака, у остальных участниц исследования медиана количества половых партнеров до брака составила 3,0 [1,0; 4,0]. 53,3% женщин указали частоту половой активности ≥ 2 раз/нед., а 46,7% – ≤ 1 раз/нед.

Качественные и количественные характеристики мочеиспускания у беременных представлены в табл. 2.

Из данных опроса беременных явствует, что большая (60%) часть из них отмечали дневную и ночную поллакирию уже в I триместре, у каждой четвертой женщины позывы носят urgentный характер. У подавляющего большинства (86,7%) беременных мочеиспускание безболезненное, у 13,3% – боль в надлонной области и в уретре минимальная.

Прогрессирование беременности обуславливала и urgentность мочеиспускания у всех женщин уже во II триместре, к III триместру дневная и ночная поллакирия также имела место во всех наблюдениях. Нарастала и тяжесть ноктурии. А вот стрессовое недержание мочи впервые выявлено только у одной беременной и то только в III триместре.

По данным анкеты I-PSS, отмечено достоверное нарастание как ирритативных, так и обструктивных симптомов, но в большей мере ирритативных. Причем легкие нарушения по мере увеличения срока беременности наблюдались реже, в то время как нарастали умеренные и тяжелые симптомы.

Треть (30,0–36,7%) женщин заявили о небольших изменениях качества жизни на протяжении всей беременности, но большая часть из них оценивают его как существенное ухудшение вплоть до плохого.

Достоверность различий СНМП между триместрами беременности отражена в табл. 3.

Важная особенность в достоверности различий ирритативных симптомов между всеми триместрами, а также качества жизни во II и III триместрах по сравнению с I триместром.

Обобщенные данные по СНМП и качеству жизни в I–III триместрах представлены в табл. 4.

Обсуждение. Распространенность всех видов СНМП у беременных в нашем исследовании ожидаемо оказалась выше, чем в общей популяции [14].

Исследования СНМП у беременных на различных сроках беременности были проведены в Турции, Бразилии, Великобритании, Китае, Палестине, Нигерии, Нидерландах, но в России подобных исследований не было. Причем в большинстве исследований делался упор на изучение недержания мочи [15–20], либо симптомов гиперактивного мочевого пузыря [6, 10, 21], либо их влияния на качество жизни [16, 17, 22].

Наше исследование показало весь спектр СНМП, наблюдавшихся в I–III триместрах беременности у отобранной группы женщин (молодые, здоровые, первородящие)

Таблица 1
Демографические и клинические характеристики беременных (Me [LQ; UQ] [мин–макс])

Показатель	Значение
Возраст беременной, годы	25,0 [21,0; 27,0] (17,0–36,0)
ИМТ исходно, кг/м ²	21,7 [19,4; 25,8] (16,4–30,9)
ИМТ в конце беременности, кг/м ²	25,9 [24,2; 28,7] (19,7–34,3)
Возраст дебюта сексуальной активности, годы	18,0 [16,0; 19,0] (14,0–24,0)
Срок от начала половой жизни до наступления первой беременности, годы	6,0 [4,0; 10,0] (1,0–19,0)
Число половых партнеров до наступления данной беременности	3,0 [1,0; 4,0] (1,0–8,0)

Примечание. Мин–макс – минимальное и максимальное значения признака; ИМТ – индекс массы тела.

Характеристика мочеиспускания у обследованных беременных

Т а б л и ц а 2

Показатель	Триместры беременности			p (тест Краскела–Уоллиса)
	I	II	III	
Боль при мочеиспускании, %	13,3	3,3	0	0,109
Ургентные позывы, %	23,3	100,0	100,0	
Дневная поллакиурия, %	60,0	96,7	100,0	
Ноктурия, %	60,0	86,7	100,0	
Ноктурия: количество микций <i>Me [LQ; UQ] (min-max)</i>	3,0 [2,0; 3,0] (2–5)	2,5 [2,0; 3,0] (2–5)	3,0 [3,0; 3,0] (2–5)	
Ноктурия, %:				
2 мочеиспускания	44,4	50,0	6,7	0,000
3 мочеиспускания	33,3	30,8	70,0	
4 мочеиспускания	22,2	19,2	23,3	
Стрессовое недержание мочи, %	0	0	3,3	
Запоры, %	16,7	33,3	53,3	
I-PSS, баллы:				
ирритативные СНМП <i>Me [LQ; UQ] (min-max)</i>	3,5 [3,0; 5,0] (1–11)	5,0 [4,0; 7,0] (2–14)	6,0 [5,0; 8,0] (2–14)	0,010
обструктивные СНМП <i>Me [LQ; UQ] (min-max)</i>	1,0 [0; 3,0] (0–12)	2,0 [0; 4,0] (0–12)	2,0 [1,0; 4,0] (0–12)	
общая оценка СНМП <i>Me [LQ; UQ] (min-max)</i>	5,0 [3,0; 8,0] (1–20)	7,5 [4,0; 11,0] (2–24)	8,0 [6,0; 12,0] (2–24)	
I-PSS, тяжесть, %:				
легкие СНМП (0–7 баллов)	73,3	50,0	40,0	0,057
умеренные СНМП (8–19 баллов)	23,3	43,3	50,0	
тяжелые СНМП (20–35 баллов)	3,3	6,7	10,0	
I-PSS: индекс качества жизни <i>Me [LQ; UQ] (min-max)</i>	3,0 [2,0; 4,0] (1–6)	3,0 [2,0; 5,0] (1–6)	3,0 [2,0; 6,0] (1–6)	
I-PSS: Индекс качества жизни 0–2 балла, %	30,0	36,7	30,0	
I-PSS: Индекс качества жизни 3–4 балла, %	53,3	36,7	26,7	0,050
I-PSS: индекс качества жизни 5–6 баллов, %	16,7	26,7	43,3	
ВАШ: индекс боли, баллы <i>Me [LQ; UQ] (min-max)</i>	1 [1; 1] (1–1)	1 [1; 1] (1–1)	–	

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Результаты сравнения СНМП по триместрам

Т а б л и ц а 3

Оценочный параметр	p (KB)
I и II триместры	
Ирритативные СНМП	0,000
Обструктивные СНМП	0,198
Общий счет СНМП	0,004
Индекс качества жизни	0,445
Ноктурия	0,529
II и III триместры	
Ирритативные СНМП	0,002
Обструктивные СНМП	0,126
Общий счет СНМП	0,008
Индекс качества жизни	0,046
Ноктурия	0,019
I и III триместры	
Ирритативные СНМП	0,000
Обструктивные СНМП	0,025
Общий счет СНМП	0,000
Индекс качества жизни	0,016
Ноктурия	0,103

Notes: KB – критерий Вилкоксона.

Обобщенные данные по СНМП и качеству жизни в I–III триместрах

Т а б л и ц а 4

Обобщенная оценка I–III триместров		
Оценочный параметр	ККК	p (РДАФ)
Ирритативные СНМП	0,610	0,000
Обструктивные СНМП	0,152	0,010
Общий счет СНМП	0,467	0,000
Индекс качества жизни	0,088	0,057
Ноктурия	0,130	0,076

Примечание. ККК – коэффициент конкордации Кендалла; РДАФ – ранговый дисперсионный анализ Фридмана.

одним плодом). Таким образом, можно считать полученные нами качественные и количественные параметры мочеиспускания неким нормативным статусом.

Согласно данным опроса, в нашей когорте во всех триместрах доминировали urgency, дневная поллакиурия и ноктурия, причем жалобы на обструктивное мочеиспускание отсутствовали. Наибольшие частота ирритативных симптомов и их тяжесть, по данным анкеты I-PSS, были отмечены в III триместре, при этом, по данным анкеты, на протяжении всей беременности фиксировали и обструктивные симптомы, правда, очень низкой выраженности.

В ряде исследований [4, 7, 9, 23, 24] обращалось внимание на наибольшую частоту (60,2–77,3%) среди СНМП ноктурии, высокую частоту стрессового недержания мочи (30–65,0%). В то время как в нашем исследовании этот симптом встретился однажды в III триместре. Предполагаем, что различия в симптомах у беременных женщин могут быть связаны в том числе с особенностями самой когорты (возраст, общее состояние здоровья, многоводие и т.д.).

Очевидно, что причинными факторами СНМП во время беременности являются гормональные эффекты, механические факторы, особенности телосложения женщины, социально-экономический статус, психическое здоровье.

В ходе настоящего исследования показано, что СНМП являются причинными факторами беспокойства беременных, что нашло свое отражение в показателях качества жизни, снижающихся от I к III триместру. Это подчеркивает важность выявления и лечения этих симптомов как можно раньше. Интимный характер СНМП может откладывать обращение за медицинской помощью.

Ограничения нашего исследования связаны с его проведением в одиночном медицинском городском центре одного из южных городов России, поэтому экстраполировать полученные данные на всю страну считаем невозможным и необоснованным. Кроме того, в нашем исследовании использованы строгие критерии включения. Небольшая выборка, тем не менее, позволила выявить статистически значимые тенденции. Все наши пациенты не имели патологических СНМП в связи с беременностью, анализ мочи на лейкоцитурию был отрицательным. Поэтому мы считаем течение беременности и СНМП физиологическими в нашей когорте.

Заключение. Для молодых здоровых первобеременных одним плодом женщин характерно наличие СНМП, отличающих их от небеременных женщин. К ним относятся urgency мочеиспускания, дневная поллакиурия и ноктурия, которые характеризовались увеличением частоты и тяжести от I к III триместру. Существует взаимосвязь нарастания СНМП во время беременности с ухудшением качества жизни женщин. Беспокойство беременных в связи

с СНМП необходимо своевременно выявлять и лечить на ранней стадии, используя урологическое консультирование на всех этапах беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lin K.L., Shen C.J., Wu M.P., Long C.Y., Wu C.H., Wang C.L. Comparison of low urinary tract symptoms during pregnancy between primiparous and multiparous women. *Biomed Res Int.* 2014;2014:303697. <https://doi.org/10.1155/2014/303697>
- Balik G., Güven E.S., Tekin Y.B., Şentürk Ş., Kağıtçı M., Üstüner I., Mete Ural Ü., Şahin F.K. Lower Urinary Tract Symptoms and Urinary Incontinence During Pregnancy. *Low Urin Tract Symptoms.* 2016;8(2):120–124. <https://doi.org/10.1111/luts.12082>
- Liang C.C., Chao M., Chang S.D., Chiu S.Y.H. Impact of prepregnancy body mass index on pregnancy outcomes, incidence of urinary incontinence and quality of life during pregnancy – An observational cohort study. *Biomedical J.* 2020;43(6):476–483. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.11.001>
- Sangsawang B., Sangsawang N. Stress urinary incontinence in pregnant women: a review of prevalence, pathophysiology, and treatment. *Int Urogynecol J.* 2013;24(6):901–912. <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2061-7>
- Moosdorff-Steinhauser H.F.A., Berghmans B.C.M., Spaanderman M.E.A., Bols E.M.J. Prevalence, incidence and bothersomeness of urinary incontinence in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2021;32(7):1633–1652. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04636-3>
- Botelho S., Ricetto C., Ribeiro G., Gome J., Brisola M., Herrmann V., Palma P., Bigozzi M.A. Síntomas de vejiga hiperactiva en mujeres en fase gestacional y puerperal: ¿existe correlación entre los síntomas y la percepción de la calidad de vida? [Overactive bladder symptoms in pregnancy and puerperium: is there a relationship between the symptoms score and quality of life?]. *Actas Urol Esp.* 2010;34(9):794–797. Spanish. PMID: 20843457.
- Li Z., Xu T., Zhang L., Zhu L. Prevalence, potential risk factors, and symptomatic bother of lower urinary tract symptoms during and after pregnancy. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(4):217–223. <https://doi.org/10.1111/luts.12274>
- Saffarini J.H., Ahmad Q.T., Samara A.M., Jabri D.S., Saffarini Z.H., Banijaber Y.M., Jaradat A., Abushamma F., Zyoud S.H. Assessment of lower urinary tract symptoms during pregnancy: an observational cross-sectional study from Palestine. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03567-1>
- Maguire T., Abdelrahman A., Maguire A. Pilot study exploring the incidence of lower urinary tract symptoms during pregnancy in a district general hospital in Northern Ireland: a prospective survey. *Int Urogynecol J.* 2021;32(10):2807–2817. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04718-w>
- Chen H.J., Hsiao S.M., Yang C.F., Lee C.N., Wang Y.W., Guo D.W., Chang S.R. Overactive Bladder during Pregnancy: A Prospective Longitudinal Study. *Medicina (Kaunas).* 2022 Feb 6;58(2):243. <https://doi.org/10.3390/medicina58020243>
- Adaji S.E., Shittu O.S., Bature S.B., Nasir S., Olatunji O. Bothersome lower urinary symptoms during pregnancy: a preliminary study using the International Consultation on Incontinence Questionnaire. *Afr Health Sci.* 2011;11 Suppl 1(Suppl 1):S46–52. <https://doi.org/10.4314/ahs.v11i3.70070>
- Wanichsetakul P., Lekskulchai O. Effect of pregnancy on urinary functions in Thai nulliparous pregnant women. *J Med Assoc Thai.* 2014 Aug;97 Suppl 8:S164–70. PMID: 25518309

13. Liang C.C., Chang S.D., Lin S.J., Lin Y.J. Lower urinary tract symptoms in primiparous women before and during pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(5):1205–1210. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2124-2>
14. Kogan M.I., Zacheval R., Ozyurt C., Schäfer T., Christensen N. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. Curr Med Res Opin. 2014 Oct;30(10):2119–2130. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.934794>
15. Abdullah B., Ayub S.H., Mohd Zahid A.Z., Noorneza A.R., Isa M.R., Ng P.Y. Urinary incontinence in primigravida: the neglected pregnancy predicament. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;198:110–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.006>
16. Oliveira Cd., Seleme M., Cansi P.F., Consentino R.F., Kumakura F.Y., Moreira G.A., Berghmans B. Urinary incontinence in pregnant women and its relation with socio-demographic variables and quality of life. Rev Assoc Med Bras (1992). 2013 Sep-Oct;59(5):460–466. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.08.002>
17. Wang X., Jin Y., Xu P., Feng S. Urinary incontinence in pregnant women and its impact on health-related quality of life. Health Qual Life Outcomes. 2022;20(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12955-022-01920-2>
18. Martínez Franco E., Parés D., Lorente Colomé N., Méndez Paredes J.R., Amat Tardiu L. Urinary incontinence during pregnancy. Is there a difference between first and third trimester? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;182:86–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.035>
19. Poudel A., Dangal G., Shrestha M. Urinary Incontinence among Pregnant Women in Third Trimester of Pregnancy in a Tertiary Care Center. A Descriptive Cross-sectional Study. JNMA J Nepal Med Assoc. 2021;59(240):752–756. <https://doi.org/10.31729/jnma.6914>
20. Moosdorff-Steinhauser H.F.A., Berghmans B.C.M., Spaanderman M.E.A., Bols E.M.J. Urinary incontinence during pregnancy: prevalence, experience of bother, beliefs, and help-seeking behavior. Int Urogynecol J. 2021;32(3):695–701. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04566-0>
21. Van Brummen H.J., Bruinse H.W., Van de Pol G., Heintz A.P., Van der Vaart C.H. What is the effect of overactive bladder symptoms on woman's quality of life during and after first pregnancy? BJU Int. 2006 Feb;97(2):296–300. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.05936.x>
22. Ahmad Q.T., Saffarini J.H., Samara A.M., Jahri D.S., Safarini Z.H., Banijaber Y.M., Jaradat A., Abushamma F., Zyoud S.H. The impact of lower urinary tract symptoms on the quality of life during pregnancy: a cross-sectional study from Palestine. BMC Urol. 2020 Dec 4;20(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00761-9>
23. Bosio S., Frigerio M., Barba M., Ruffolo A.F., Gallo P., Magoga G., Manodoro S. Prevalence, and severity of lower urinary tract symptoms in the third trimester of pregnancy. Int Urogynecol J. 2023 Apr 4. <https://doi.org/10.1007/s00192-023-05515-3>
24. Sun M.J., Chen G.D., Chang S.Y., Lin K.C., Chen S.Y. Prevalence of lower urinary tract symptoms during pregnancy in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2005;104(3):185–189.

Поступила 10.07.2023

Принята в печать 16.08.2023

Received 10.07.2023

Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

PREVALENCE AND SEVERITY OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS DURING THE FIRST PREGNANCY IN HEALTHY WOMEN

M.I. Kogan¹, N.V. Vorobyeva², I.I. Belousov¹

¹Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of pediatric urology and andrology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ²Department of Obstetrics and Gynecology No.1. of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: M.I. Kogan – Ph.D., MD, Honored Scientist of Russian Federation, professor; Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of pediatric urology and andrology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dept_kogan@mail.ru

Objective. The study of the prevalence and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS) in healthy primigravida with one fetus throughout pregnancy in one of the southern cities of Russia.

Materials and Methods. A non-interventional observational prospective study with sequential recruitment was conducted in a single center between 2021 and 2022, in which 30 healthy primigravidas were selected from 280 pregnant women according to the inclusion/exclusion criteria. Data were obtained by questionnaire, The I-PSS questionnaire and the visual analogue pain scale were used.

Results. LUTS develop already in the first trimester of pregnancy, progressively increasing towards its end. The frequency of registration of daytime and nighttime pollakiuria in the first trimester is 60%, reaching 100% in the third trimester. Throughout the entire observation period, the prevailing symptoms were irritative, their frequency becoming maximum towards the end of pregnancy. Nocturia manifests itself in a similar way. Moderate to severe LUTS symptoms progressed over the study period.

Discussion. Studies similar to ours have been conducted previously in many countries, but in Russia for the first time. They examined urinary incontinence, symptoms of overactive bladder, and the impact of voiding problems on quality of life. According to our data, the entire spectrum of LUTS is recorded in pregnant women, and their prevalence is higher than in the general population. We assume that the differences may be associated with the characteristics of the course of pregnancy (fetal presentation, polyhydramnios), the characteristics of the cohort (age, social status, etc.), women's concerns for the well-being of the fetus and the outcome of pregnancy, which is reflected in quality of life indicators, worsening from the first to third trimester.

The limitations of the study are related to its conduct in a single urban medical center, strict selection of women, which led to a small sample size. In this regard, the results of generalization of our data should not be extended to the entire country.

Conclusion. Urgency, daytime pollakiuria and nocturia, increasing in frequency and severity throughout pregnancy, are characteristic of young healthy primigravidas and distinguish them from non-pregnant women. The increase in LUTS during pregnancy determines the deterioration in the quality of life of women. This necessitates timely urological consultation at all stages of pregnancy.

Key words: LLUTS, pregnancy, pollakiuria, nocturia, quality of life

The authors declare no conflict of interest. For citation: Kogan M.I., Vorobyeva N.V., Belousov I.I. Prevalence and severity of lower urinary tract symptoms during the first pregnancy in healthy women. Urologia. 2023;5:11–15.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.11-15>

Информация об авторах:

Коган М.И. – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: dept_kogan@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-1710-0169

Воробьева Н.В. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: nansi71@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2986-3099

Белосов И.И. – д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: belrost_dept@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-0674-9429

Author information:

Kogan M.I. – Ph.D., MD, Honored Scientist of Russian Federation, professor; Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of pediatric urology and andrology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dept_kogan@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-1710-0169

Vorobyeva N.V. – Ph.D. student at the Department of Obstetrics and Gynecology No.1. of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: nansi71@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2986-3099

Belousov I.I. – Ph.D., MD, associate professor, Professor at the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of pediatric urology and andrology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: belrost_dept@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-0674-9429

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УРОТЕЛИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Автор для связи: Х. С. Ибишев — д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия e-mail: ibishev22@mail.ru

Введение. Хронический рецидивирующий цистит (ХРЦ), несмотря на достижения современной уроинфектологии, остается актуальной и дискутируемой проблемой. Важным разделом данной проблемы является изучение этиологической структуры заболевания, от определения которой зависит успех лечения и планируемый объем профилактических мероприятий.

Цель исследования: изучить патоморфологические изменения уротелия мочевого пузыря пациентов с хроническим рецидивирующим циститом в зависимости от этиологического фактора.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 158 сексуально активных пациентов женского пола в возрасте 20–45 лет, которым был ранее установлен диагноз «рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей/хронический рецидивирующий цистит (РИНМП/ХРЦ) в периоде обострения». По результатам бактериологического и ПЦР (полимеразная цепная реакция)-исследований мочи, соскоба уретры и влагалища в зависимости от доминирующего этиологического фактора (бактерии/ВПЧ/Candida spp. / M. tuberculosis) пациентки были разделены на четыре группы. Биопсию мочевого пузыря (МП) выполняли в стадии ремиссии заболевания после премедикации и общего обезболивания стандартно при цистоскопии. Биоптаты после стандартной подготовки подвергали патоморфологическому исследованию с описанием изменений.

Результаты. По результатам гистологического анализа биопсийных образцов стенки МП в различных группах выявлены характерные специфические патоморфологические изменения тканей, которые позволили определить протокол дифференциальной диагностики РИНМП.

Выводы. Одним из ведущих методов дифференциальной диагностики РИНМП/ХРЦ, позволяющим определить генез инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре, является морфологическая оценка его биоптатов.

Ключевые слова: рецидивирующий цистит, бактерии, кандиды, вирусы папилломы человека, микобактерии, биопсия, женщины

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Ибишев Х.С., Тодоров С.С., Исмаилов Р.С., Мамедов В.К., Коган М.И. Морфологическое исследование уротелия в дифференциальной диагностике хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2023;5:16–21.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.16-21>

Введение. Хронический рецидивирующий цистит (ХРЦ), несмотря на достижения современной уроинфектологии, остается актуальной и дискутируемой проблемой в практике специалистов, занимающихся диагностикой и лечением данной нозологии [1, 2]. Важным разделом проблемы является изучение этиологической структуры заболевания, от определения которой зависит успех лечения и планируемый объем профилактических мероприятий, данным вопросам посвящен в последние годы ряд клинических исследований, результатом которых является самое большое коллаборационное достижение как в урологии, так и в микробиологии, а в медицине в целом — признание парадигмы о нестерильности мочи [3–5].

Определенным прогрессом в изучении этиологической структуры ХРЦ было признание о возможном участии в развитии цистита не только общепризнанных аэробных микроорганизмов, но и представителей анаэробного микробного сообщества [4, 6].

Изучение таксономической структуры анаэробных микроорганизмов мочевыводящих путей выявило, что данные бактерии могут выявляться в мочевыводящих путях как

в норме, так при определенных условиях, и они способны проявлять свои патогенные свойства, вызывать инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей и репродуктивных органов [7]. Возможность участия вирусов в развитии ХРЦ активно обсуждается и изучается [8–10]. Считается, что вирусный цистит различной этиологии, как и грибковой, может регистрироваться у пациентов с осложняющими факторами: первичный или вторичный иммунодефицит, после трансплантологических или обширных реконструктивных операций, лучевой, химиотерапии и др. [11]. Используемые культуральные методы диагностики не выявляют полного спектра патогенов, и в связи с этим рекомендуется выполнять цистоскопию, биопсию мочевого пузыря с целью уточнения генеза ХРЦ. Верификация труднодиагностируемых сложных инфекционных агентов имеет высокую клиническую значимость, направленную не только на лечение, но и на профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей (РИНМП), связанную с данными агентами [12].

Проведенный нами анализ морфологических исследований биопсионного материала мочевого пузыря позво-

ляет провести не только дифференциальную диагностику РИНМП по этиологическому фактору, но и определить тактику ведения, объем обследования и лечения пациентов с данной нозологией.

Цель исследования: изучить патоморфологические изменения уротелия мочевого пузыря пациенток с хроническим рецидивирующим циститом в зависимости от этиологического фактора.

Материалы и методы

Этическое заявление. Исследование спланировано, проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в г. Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.) и одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на основании ознакомления с предоставленными материалами дизайна и плана реализации работы (протокол № 16/17 от 05.10.2017).

Исследование проведено в рамках выполнения диссертационной работы «Оптимизация дифференциальной диагностики и выбора первой линии терапии хронического рецидивирующего цистита у женщин». Исследование не имело спонсорской поддержки.

Пациенты. В проспективное исследование включены 158 сексуально активных пациенток женского пола в возрасте 20–45 лет, которым был ранее установлен диагноз «рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей/хронический рецидивирующий цистит (РИНМП/ХРЦ) в период обострения». Критерии включения и исключения пациентов для участия в исследовании приведены в табл. 1.

Инициальное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, бактериологическое исследование утренней средней порции мочи, ПЦР (полимеразная цепная реакция)-исследование утренней средней порции мочи, соскоба из уретры и влагалища и цитологию суточной мочи. Методология проведения обследования подробно описана в предшествующей работе (8). По результатам бактериологического и ПЦР-исследований мочи, соскоба уретры и влагалища в зависимости от доминирующего этиологического фактора больные были разделены на четыре

группы: группа 1 ($n=70$) – бактериальная РИНМП/ХРЦ (Б-РИНМП / ХРЦ), группа 2 ($n=70$) – папилломавирусная РИНМП / ХРЦ (ПВИ-РИНМП / ХРЦ), группа 3 ($n=11$) – кандидозная РИНМП / ХРЦ (К-РИНМП / ХРЦ), группа 4 ($n=7$) – туберкулезная РИНМП / ХРЦ (Т-РИНМП / ХРЦ).

Биопсия мочевого пузыря. Всем пациенткам в стадии ремиссии заболевания после премедикации и общего обезболивания стандартно выполняли цистоскопию. Биоптаты для исследования забирались «холодным» путем из измененных участков. Полученный морфологический материал фиксировали в растворе нейтрального 10%-ного забуференного формалина «HistoSafe®» (ООО «ЭргоПродакшн», Санкт-Петербург, Россия) с 24-часовой экспозицией. Гистологическую проводку (обезжиривание и обезвоживание, просветление, парафинирование) производили по стандартной технологии в тканевом гистопроцессоре. Срезы из парафиновых блоков толщиной 3–5 мкм получали с помощью ротационного микротомы Leica RM 2265 («Leica Microsystems GmbH», Wetzlar, Germany), окрашивали Hematoxylin-eosin [H&E] («БликМедиклПродакшн», РФ).

Микроскопию препаратов проводили с помощью прямого светового микроскопа Leica DM2000 («Leica Microsystems GmbH», Wetzlar, Germany) в разрешениях $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$; фотофиксацию патоморфологических изменений выполняли цифровой камерой Leica DFC295 3 Mpx («Leica Microsystems GmbH», Wetzlar, Germany).

При микроскопии препаратов оценивали состояние уротелия, определяли признаки тканевого воспаления, особенности клеточного состава инфильтратов, признаки ремоделирования и патологической трансформации тканей.

С целью оценки и сопоставления тяжести патоморфологических изменений использовали 4-уровневую аналоговую шкалу, при регистрации изменений в 4 полях зрения на увеличении $\times 200$: (–) – отсутствие патологического изменения (признака); (+) – слабовыраженное изменение (признак); (++) – умеренно выраженное изменение (признак); (+++) – максимально выраженное изменение (признак). Регистрацию тканевых изменений осуществляли с помощью смоделированных и особым образом организованных электронных таблиц Microsoft Office Excel 365 («Microsoft Corp.», Redmond, WA, USA).

Параметры отбора пациентов в исследование

Таблица 1

Критерии включения	Критерии исключения
• Возраст старше 18 лет • Клинически и лабораторно подтвержденный диагноз РИНМП (согласно рекомендациям РОУ и ЕАУ) • Подписание согласия на участие в исследовании	• Возраст старше 45 лет • Цистит, обусловленный другими установленными неинфекционными причинами (ИЦ/СБМП, радиационный, химический, индуцированный препаратами, инородные тела в мочевом пузыре) • Доказанная НДНМП и ассоциированные с ней заболевания/идиопатическая ДГ • Активные ЗППП • Инфекционно-воспалительные заболевания ВМП • Инфекционно-воспалительные заболевания органов ЖРС • Конкременты мочевого пузыря • Инфравезикальная обструкция • Сопутствующая сердечно-сосудистая, неврологическая, эндокринная, системная и др. патологии • Гормональные нарушения, ассоциированные с ЖРС • Онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе • Аномалии мочевых путей и органов ЖРС • Иммунодефицитные состояния различного генеза • Беременность/лактация • Менопауза • Наличие противопоказаний к проведению анестезиологического пособия

Примечания: ВМП – верхние мочевые пути; ДГ – детрузорная гиперактивность; ЖРС – женская репродуктивная система; ЗППП – заболевания, передаваемые половым путем; ИЦ/СБМП – интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря; НДНМП – нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей; РИНМП – рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей; РОУ – Российское общество урологов; ЕАУ – European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов).

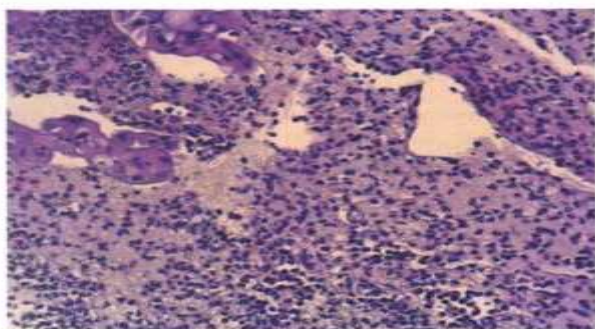


Рис. 1. Гистологическая картина: хронический выраженный цистит – дистрофия и десквамация уротелиоцитов, выраженная нейтрофильная инфильтрация подслизистой основы, лимфоциты и плазмоциты, отек стромы (окрашивание Hematoxylin-eosin [H&E], ув. x200)

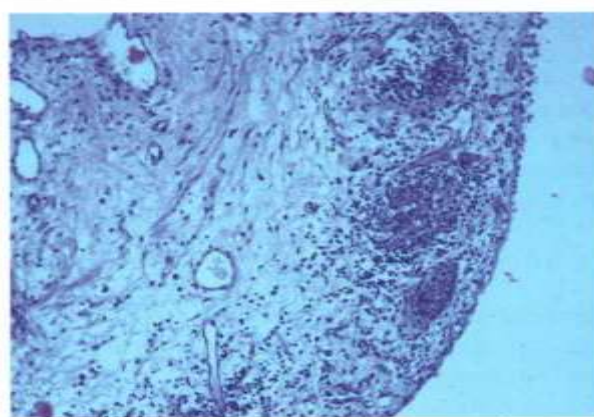


Рис. 2. Гистологическая картина: хронический поверхностный цистит с дистрофией и десквамацией клеток уротелия (окрашивание Hematoxylin-eosin [H&E], ув. x100)

Результаты. Средний возраст пациентов составил $32,3 \pm 7,8$ года. По результатам гистологического анализа биопсийных образцов стенки мочевого пузыря (МП) в различных группах выявлены характерные патоморфологические изменения тканей (табл. 2).

У пациенток группы 1 отмечены утолщение уротелия, отек слизистой оболочки и подслизистого слоя, полнокровие капилляров, с преобладанием в клеточном инфильтрате нейтрофилов с небольшим количеством лимфоцитов, плазматических клеток (рис. 1).

Также на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса была выявлена десквамация уротелия (рис. 2).

У всех пациенток группы 2 с признаками ПВИ поражения в слизистой МП на фоне гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии, хронического воспаления, нарушения сосудистой архитектоники и отека доминировала лимфоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток. Кроме того, у большинства пациенток плоскоклеточная метаплазия уротелия носила характер субтотального или тотально-

Таблица 2
Патоморфологические изменения, зафиксированные в биоптатах у пациентов в разных группах

Патоморфологические изменения		Группы			
		группа 2	группа 3	группа 4	
Уротелий	Утолщение	++	+	+	+/++
	Отек	++	+	++	++
	Десквамация	++	+++	++	+
	Койлоцитарная трансформация	–	+++	–	–
	Плоскоклеточная метаплазия	–	++	–	–
	Дистрофия	+	+++	+	+
	ПИН	–	++	–	–
Атипичные структуры		–	–	++ (м*)	–
Подслизистый слой	Полнокровие МЦР	++	++	+	++
	Стромальный отек	++	+	++	+/+++
	Склероз	+	+	+	++
	Казеозный некроз	–	–	–	+
Клеточная инфильтрация	нейтрофильная	+++	+	++	–
	лимфоцитарная/плазматическая	+	++++	++	++
	макрофагальная/гистиоцитарная	++	–	++	+++ (пл*)
	эозинофильная	+	–	–	–
	фибробластная	+	+	+	++

Примечания:

ПИН – плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия; МЦР – микроциркуляторное русло; м* – мицеллий; пл* – клетки Пирогова-Лангханса.

(–) – отсутствие признака; (+/++/+++ – слабо/умеренно/сильно выраженный признак.

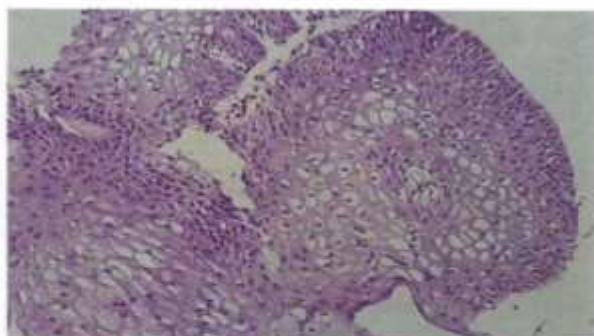


Рис. 3. Гистологическая картина: перестройка клеток уротелия — папилломатозная гиперплазия с признаками ВПЧ-инфекции (койлоцитоз, дискариоз) (окрашивание Hematoxylin-eosin [H&E], ув. x200)

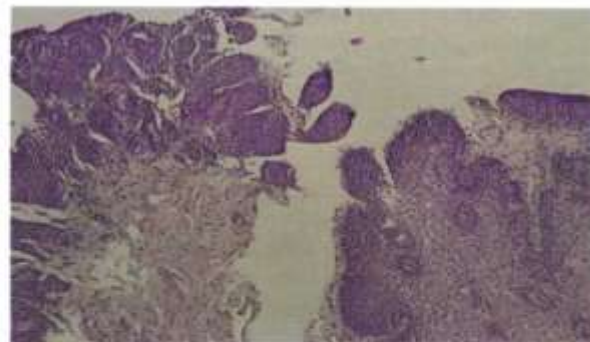


Рис. 4. Гистологическая картина: хронический поверхностный цистит с формированием папиллярных структур гиперплазированного уротелия на фоне ВПЧ инфекции (окрашивание Hematoxylin-eosin [H&E], ув. x100)

го поражения. У всех пациенток была отмечена характерная койлоцитарная трансформация уротелия (рис. 3).

У 65% пациенток койлоцитарная трансформация сопровождалась формированием папиллярных структур за счет выраженной гиперплазии клеток уротелия на фоне ВПЧ-инфекции (вируса папилломы человека), у 15% была зарегистрирована остроконечная кондилома (рис. 4).

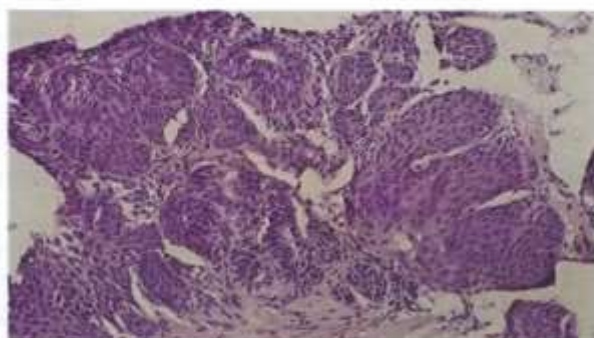


Рис. 5. Гистологическая картина: хронический поверхностный цистит. Папилломатозная гиперплазия с формированием участков интраэпителиальной неоплазии 1–2 степени на фоне ВПЧ (окрашивание Hematoxylin-eosin [H&E], ув. x200)

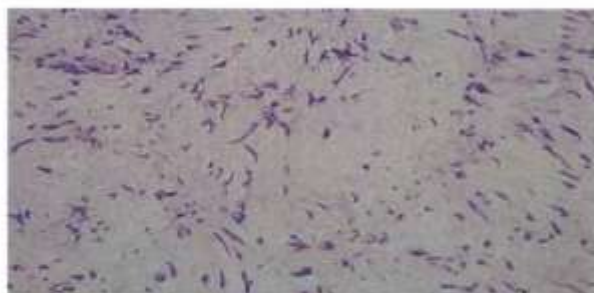


Рис. 6. Гистологическая картина: кандидоз слизистой оболочки мочевого пузыря на фоне хронического цистита (мицелий грибов в строме) (окрашивание Hematoxylin-eosin [H&E], ув. x200).

Койлоциты, как правило, располагались в эпителии беспорядочно и характеризовались аномальными, резко увеличенными темными неправильной формы ядрами со складчатым контуром и перинуклеарной зоной или ореолом просветления — «гало». Кроме того, в большинстве измененных клеток уротелия при ВПЧ отмечены выраженные дистрофические изменения ядер: гиперхромия, гипертрофия, кариорексис, кариопикноз.

У 35% пациенток на фоне папилломатозной гиперплазии регистрировались участки интраэпителиальной неоплазии 1–2-й степени на фоне ВПЧ (рис. 5).

У пациенток группы 3 на фоне хронического воспаления с десквамацией уротелия с умеренной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией регистрировали разрастание мицелия (рис. 6).

У пациенток группы 4 выявлены полнокровие сосудов, отек уротелия и подслизистой разной степени выраженности, элементы склероза, диффузная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация, характерная для склерозирующего процесса. Воспалительный инфильтрат у всех пациенток состоял из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, фибробластов. Кроме того, в стенке МП были зафиксированы признаки гранулематозного воспаления со скоплением многоядерных гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса и участками казеозного некроза (рис. 7).

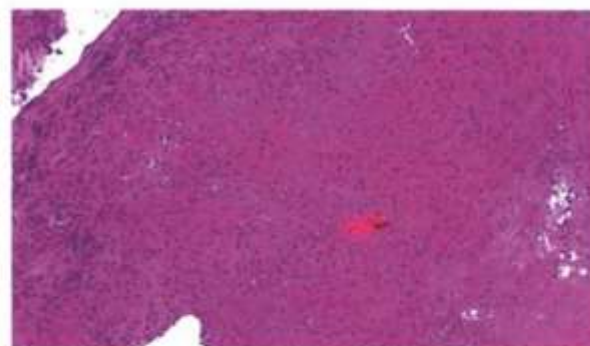


Рис. 7. Гистологическая картина: хроническое гранулематозное воспаление стромы мочевого пузыря со скоплением многоядерных гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса, участками казеозного некроза при туберкулезе (окрашивание Hematoxylin-eosin [H&E], ув. x200)

Обсуждение. Основные результаты данного исследования заключаются в том, что различные инфекционные патогены ХРЦ могут по-разному оказывать негативное воздействие на уротелий и на слизистую мочевого пузыря в целом, при этом развивается симптомокомплекс, который характеризуется различными клинико-лабораторными особенностями в зависимости от этиологического фактора. Идентификация инфекционного агента, ответственного за инфекционно-воспалительный процесс мочевого пузыря, является определяющей при назначении этиотропной терапии ХРЦ.

Современные культуральные исследования не всегда выявляют весь таксономический пейзаж возможных микроорганизмов, причастных к развитию ХРЦ, а только ограниченный спектр уропатогенов [5]. Важным является вопрос: какой патоген является триггером инфекционно-воспалительного процесса, приводящим к хронизации заболевания? Верификация и дифференциальная диагностика возбудителя имеют высокую клиническую значимость, направленную не только на профилактику, но и на раннюю диагностику ХРЦ, связанную с данными агентами. Поэтому в последние годы идет поиск маркеров или методов идентификации всех возбудителей, которые могут вызывать инфекционно-воспалительный процесс в МП [12, 13]. Морфологическое исследование биоптатов мочевого пузыря позволяют дифференцировать изменения уротелия при ХРЦ в зависимости от этиологического фактора. Полученные результаты подтверждают наши предыдущие исследования, демонстрирующие важность и точность метода морфологического исследования уротелия, позволяющего с высокой точностью дифференцировать генез ХРЦ [11], однако в предыдущем исследовании мы ограничивались дифференциальной диагностикой бактериального и папилломавирусного цистита. В полученных результатах мы расширяем диапазон возможных этиологических агентов ХРЦ, которые могут быть идентифицированы только морфометрическими исследованиями.

Выводы. Хронический рецидивирующий цистит является полиэтиологическим заболеванием, и идентификация его этиологического фактора является сложной задачей и залогом успешного лечения.

По нашему мнению, одним из ведущих методов дифференциальной диагностики ХРЦ, позволяющим определить генез инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре, является морфологическая оценка биоптатов мочевого пузыря, при этом определяются специфические изменения уротелия, характерные для каждого вида воспаления.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sinyakova L.A., Loran O.B., Kosova I.V., Kolbasov D.G., Nezovibatko Ya.I. Hemorrhagic cystitis in women: diagnosis and treatment. Experimental and clinical urology. 2020;13(5):92–99. Russian (Синякова Л.А., Лоран О.Б., Косова И.В., Колбасов Д.Г., Незовибатько Я.И. Геморрагический цистит у женщин: диагностика и лечение. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;13(5):92–99).
2. Kuzmin I.V., Al-Shukri S.H., Slesarevskaya M.N. Treatment and prophylaxis of the lower urinary tract recurrent infections in women. Urologicheskie vedomosti. 2019;9(2):5–10. Russian (Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н. Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. Урологические ведомости. 2019;9(2):5–10).
3. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Current trends in the treatment of chronic recurrent bacterial cystitis. Urologia. 2020;(6):52–57. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Современные тенденции в лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита. Урология. 2020;(6):52–57).
4. Naboka Y.L., Gudima I.A., Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Chernickaya M.L. Microbial spectrum of urine and bladder biopsy specimens in women with chronic recurrent cystitis. Urologia. 2013; 4:16–18. Russian (Набока Ю.Л., Гудима И.А., Коган М.И., Ибишев Х.С., Черницкая М.Л. Микробный спектр мочи и биоптатов мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. Урология. 2013; 4:16–18).
5. Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ibishev H.S., Gudima I.A. Unsterility of urine of a healthy person – a new paradigm in medicine. Urology. 2014;5:48–52. Russian (Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Гудима И.А. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. Урология. 2014;5:48–52).
6. Aliev Yu.G., Arefeva O.A., Asfandiyarov F.R., et al. Infections and inflammations in urology. Moscow: Medforum, 2019. 888 p. Russian (Инфекции и воспаления в урологии. Аляев Ю.Г., Арефьева О.А., Асфандияров Ф.Р. и др. Москва: Медфорум, 2019. 888 с.).
7. Patent No. 2452773 C1 Russian Federation, IPC C12Q 1/04. Method for determining the bacteriological contamination of urine, prostate secretion, ejaculate: No. 2010147953/10: Appl. 11/24/2010: publ. 06/10/2012 / Yu. L. Naboka, M. I. Kogan, I. A. Gudima [and others]. Russian (Патент № 2452773 C1 Российская Федерация, МПК C12Q 1/04. Способ определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы, эякулята: № 2010147953/10: заявл. 24.11.2010: опубл. 10.06.2012 / Ю. Л. Набока, М. И. Коган, И. А. Гудима [и др.]).
8. Ibishev Kh.S., Lapteva T.O., Krakhotkin D.V., Ryabenchenko N.N. The role of human papillomavirus infection in the development of recurrent lower urinary tract infection. Urologia. 2019;(5):134–137. Russian (Ибишев Х.С., Лаптева Т.О., Крахоткин Д.В., Рябенченко Н.Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Урология. 2019; 5:134–137).
9. Ibishev K.S., Malinovskaya V.V., Parfyonov V.V. Treatment of persistent infection of the lower urinary tract in women. Attendingphysician. 2014; 9:90–93. Russian (Ибишев Х.С., Малиновская В.В., Парфенов В.В. Лечение персистирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. Лечащий врач. 2014; 9:90–93).
10. Naboka Yu.L., Kogan M.I., Mordanov S.V., Ibishev Kh.S., Ilyash A.V., Gudima I.A. Bacterial-viral urine microbiota in uncomplicated recurrent infection of the lower urinary tract: results of pilot study. Vestnik urologii. 2019;7(4):13–19. Russian (Набока Ю.Л., Коган М.И., Морданов С.В., Ибишев Х.С., Ильяш А.В., Гудима И.А. Бактериально-вирусная микробиота мочи при неосложненной рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (пилотное исследование). Вестник урологии. 2019;7(4):13–19).
11. Ibishev Kh.S., Krakhotkin D.V., Lapteva T.O., et al. Endoscopic and morphological signs of chronic recurrent papillomavirus cystitis. Urologia. 2021; 3:45–49. Russian (Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Лаптева Т.О. и др. Эндоскопические и морфологические признаки хронического рецидивирующего папилломавирусного цистита. Урология. 2021; 3:45–49).
12. Mamedov V.K., Krakhotin D.V. Endoscopic and morphological methods in the differential diagnosis of chronic recurrent cystitis. 8th final scientific session of young scientists of Rostov State Medical University. Rostov-on-Don: Collection of materials. 2021; p. 69–70. Russian (Мамедов В.К., Крахотин Д.В. Эндоскопический и морфологический методы в дифференциальной диагностике хронического рецидивирующего цистита. 8-я итоговая научная сессия молодых ученых РостГМУ. Ростов-на-Дону: Сборник материалов. 2021; С. 69–70).
13. Ibishev Kh. S., Mamedov V. K., Naboka Yu. L. et al. Cytological examination of urine in the differential diagnosis of recurrent infection of the lower urinary tract. Urologia. 2023;2:8–12. Russian (Ибишев Х.С., Мамедов В.К., Набока Ю.Л. и др. Цитологическое исследование мочи в дифференциальной диагностике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2023;2:8–12).

Поступила 30.05.2023

Принята в печать 16.08.2023

Received 30.05.2023

Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

UROTHELIAL MORPHOLOGICAL STUDY FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHRONIC RECURRENT LOWER URINARY TRACT INFECTION

Kh.S. Ibishev, S.S. Todorov, R.S. Ismailov, V.K. Mamedov, M.I. Kogan

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Kh.S. Ibishev – M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology & Reproductive

Health, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
e-mail: ibishev22@mail.ru

Introduction. Chronic recurrent cystitis (CRC), notwithstanding the advancements of up-to-date uroinfectology, remains an urgent and controversial problem. An important section of this issue is the study of the etiology of the disease, the determination of which defines the success of treatment and the planned scope of prophylaxis.

Objective. To study pathomorphological changes in the bladder urothelium of patients with chronic recurrent cystitis depending on the etiological factor.

Materials and methods. One hundred fifty eight sexually active female patients aged 20–45 years who had previously been diagnosed with recurrent lower urinary tract infection / chronic recurrent cystitis (RLUTI / CRC) during exacerbation were included in this prospective study. Based on the results of bacteriological and PCR studies of urine, urethral and vaginal discharge, patients were divided into four groups depending on the dominant etiological factor (bacteria / HPV / *Candida* spp. / *M. tuberculosis*). Bladder biopsy was performed in remission stage of the disease after premedication and general anaesthesia as routine during cystoscopy. Biopsy specimens after standard preparation were subjected to histological study with characterisation of the changes.

Results. The histological study results revealed characteristic specific pathomorphological tissue changes in different groups, which allowed us to define a protocol for differential diagnosis of RLUTI.

Conclusions. One of the guiding methods of differential diagnostics of RLUTI / CRC defining the genesis of infectious-inflammatory process in the bladder is histological study of its biopsy specimens.

Keywords: recurrent cystitis, bacteria, candida, human papillomavirus viruses, mycobacterium, biopsy

The authors declare no conflict of interest. For citation: Ibishev Kh.S., Todorov S.S., Ismailov R.S., Mamedov V.K., Kogan M.I. Urothelial morphological study for differential diagnosis of chronic recurrent lower urinary tract infection. Urologia. 2023;5:16–21.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.16-21>

Информация об авторах:

Ибишев Х.С. — д.м.н., профессор; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии и андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: ibishev22@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-2954-842X

Тодоров С.С. — д.м.н., доцент; заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; руководитель морфологического отдела Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: sertodorov@gmail.com. ORCID iD 0000-0001-8476-5606

Исмаилов Р.С. — к.м.н.; ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии и андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com. ORCID iD 0000-0003-1958-9858

Мамедов В.К. — врач-уролог, аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии и андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: mamedov1007@yandex.ru. ORCID iD 0000-0001-5508-4510

Коган М.И. — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии и андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: dept_kogan@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-1710-0169

Authors' information:

Ibishev Kh.S. — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology & Reproductive Health, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: Ibishev22@mail.ru. ORCID iD 0000-0002- 2954-842X

Todorov S.S. — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent); Head, Dept. of Pathology, Rostov State Medical University; Head, Morphology Division, Rostov State Medical University Clinic, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: sertodorov@gmail.com. ORCID iD 0000-0001-8476-5606

Ismailov R.S. — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist.Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology & Reproductive Health, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com. ORCID iD 0000-0003-1958-9858

Mamedov V.K. — M.D., Urologist; Postgraduate student, Dept. of Urology, Pediatric Urology & Reproductive Health, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: mamedov1007@yandex.ru. ORCID iD 0000-0001-5508-4510

Kogan M.I. — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Dept. of Urology, Pediatric Urology & Reproductive Health, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dept_kogan@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-1710-0169

Б. А. Бердичевский¹, В. Б. Бердичевский¹, Е. В. Сапоженкова¹, И. В. Павлова³, А. Р. Гоняев⁴,
А. Л. Болдырев², В. А. Шидин¹, Н. В. Аверина⁵, А. В. Симонов⁶, М. А. Корабельников⁵

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЭТ/КТ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия;

² ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2, Тюмень, Россия; ³ ЗАО МСЧ «Нефтяник», Тюмень, Россия;

⁴ Клинический госпиталь «Мать и дитя», Тюмень, Россия; ⁵ Радиологический центр ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», Тюмень, Россия; ⁶ Патологоанатомическое бюро ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», Тюмень, Россия

Автор для связи: Б. А. Бердичевский — д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия; e-mail: doktor_bba@mail.ru

Актуальность. Формирование локального патологического процесса связано с нарушением функциональных молекулярных связей как внутри клетки, так и в окружающем ее межклеточном пространстве. Оно предшествует появлению лабораторных и клинических проявлений болезни, но доступно объективному анализу только методом ПЭТ/КТ-сканирования тела человека.

Цель исследования: определение клинической значимости ПЭТ/КТ-сканирования органов мочевой системы в молекулярно-клеточной диагностике воспалительных заболеваний

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование результатов ПЭТ/КТ всего тела человека с ¹¹C-холином и ¹⁸F-ФДГ глюкозой в сопоставлении с результатами морфобиопсии почек и мочевого пузыря у 96 пациентов радиологического центра и отделений урологии Тюмени, среди которых было 56 женщин и 40 мужчин с медианой возраста 51,5 (37;61). Обследуемые распределены на три равные группы: без нефроурологического анамнеза и клинико-лабораторных проявлений урологических заболеваний, с изолированным мочевым синдромом и клинико-лабораторной манифестацией патологии.

Результаты. Выявлено синхронное снижение метаболизма ¹¹C-холина и ¹⁸F-ФДГ глюкозы в паренхиме почек и достоверный рост в стенке мочевого пузыря, коррелирующие с выраженностью морфологических проявлений патологии.

Заключение. Представленные в настоящей работе результаты поисковых исследований отражают актуальность анализируемой проблемы для урологии и позволяют предложить клиницистам интегративный подход к возможностям этого вида высокотехнологичного исследования.

Ключевые слова. ПЭТ/КТ, ¹¹C-холин, ¹⁸F-ФДГ глюкоза, паренхима почки, стенка мочевого пузыря

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Бердичевский Б.А., Бердичевский В.Б., Сапоженкова Е.В., Павлова И.В., Гоняев А.Р., Болдырев А.Л., Шидин В.А., Аверина Н.В., Симонов А.В., Корабельников М.А. Клиническое значение ПЭТ/КТ молекулярно-клеточной диагностики воспалительных заболеваний органов мочевой системы. Урология. 2023;5:22-27. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.22-27>

Введение. Биологическая состоятельность клетки человека зависит от условий непосредственного окружения и непрерывности снабжения питательными веществами, прежде всего глюкозой и липидами, в условиях эффективного удаления продуктов их метаболизма [1, 2]. При этом целостность клеточной мембраны поддерживается постоянным обновлением липидного бислоя, в котором преобладают фракции фосфолипидов. Энергозависимые белковые «насосы», встроенные в плазматическую мембрану, насыщают клетку энергоемкими молекулами глюкозы, формирующими «потенциал действия» для выполнения специфических функций конкретной генетически детерминированной ткани [3, 4]. Структурно состоятельная клетка, отключенная от энергообеспечения, теряет важнейшую функциональную потенцию к обновлению липидного бислоя мембран, что приводит к снижению ее коммуникационной способности [5].

Известно, что ведущими морфологическими признаками первичного хронического пиелонефрита на ранних стадиях

формирования является появление диффузной лимфоцитарно-инфильтрации с разрастанием в интерстициальной зоне соединительной ткани, сужением просвета канальцев, утолщением стенок артериол с уменьшением размеров клубочков, что связано со структурно-функциональной несостоятельностью цитомембран в условиях нарушения липидного и энергетического метаболизма клеток [6, 7].

Ведущим фактором формирования хронического бактериального цистита является микробный патоген. Он повреждает уротелий и провоцирует его метаплазию. Все дальнейшие изменения в стенке мочевого пузыря происходят вне зависимости от бактериального начала. Они характеризуются сочетанием деструктивных и компенсаторно-приспособительных реакций, чередованием дистрофических изменений и метаплазии с увеличением пролиферативной активности и фокальной альтерации [8, 9]. Основу позднего постлучевого воспаления в строме мочевого пузыря составляет нарушение тканевого гомеостаза, не позволя-

ющего завершить хроническое воспаления регенерацией. При этом периоды затихания патологического процесса прерываются обострением, что фиксируется в процессе морфологического анализа и объясняется проявлением вторичной перекисидацией мембранных липидов [10, 11].

Стандартная совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) всего тела человека независимо от показаний к его проведению позволяет визуализировать и количественно рассчитывать в процессе одного исследования физиологическую, функциональную и, возможно, патологическую составляющие анатомо-метаболического состояния органов конкретного человека [12, 13]. При этом тропность тканей к биомолекулам 18F-ФДГ глюкозы отражает состоятельность энергетической потенции органов всего тела обследуемого человека и локального в регионе интересов лечащего врача [14–18]. Сканирование с предшественником мембранных фосфолипидов 11C-холином регистрирует активность липидного метаболизма как всего тела, так и локального в области выявленных изменений [19–25]. Нарушения тканевого обмена в процессе реализации хронического воспаления проявляются либо функциональным метаболическим «оглушением», либо гипер-, либо гипометаболизмом тканей, что зависит от активности и локализации процесса. И это можно не только увидеть в режиме реального времени, но и рассчитать количественно, что не доступно другим существующим методам диагностики [26, 27]. Вместе с тем в научной литературе крайне мало работ, посвященных применению ПЭТ/КТ-сканирования в диагностике неонкологических воспалительных заболеваний органов мочевой системы, что стало предметом специального изучения.

Цель исследования: определение клинической значимости ПЭТ/КТ-сканирования органов мочевой системы в молекулярно-клеточной диагностике воспалительных заболеваний органов мочевой системы.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели с 2018 по 2022 г. проведено сравнительное изучение результатов ПЭТ/КТ всего тела человека, а также морфобиопсии почек и мочевого пузыря у 96 пациентов радиологического центра и отделений урологии Тюмени, среди которых было 56 женщин и 40 мужчин с медианой возраста 51,5 (37;61). В процессе проведения исследования 48 пациентов прошли сканирование с предшественником фосфолипидов 11C-холином и 48 с энергоемкими молекулами 18F-ФДГ глюкозы. Больные были информированы об участии в клиническом исследовании по поиску оптимального режима проведения ПЭТ/КТ, позволяющего более точно оценивать анатомо-метаболическое состояние их органов, на что были получены письменные согласия.

Оценку состояния энергетического метаболизма всего тела пациентов выполняли методом ПЭТ/КТ на аппарате Biograph («Siemens»). Анализ данных проводили визуальным методом с 3D-реконструкцией изображения. Изучали активность метаболизма 11C-холина или 18F-ФДГ глюкозы в зонах интереса, выделенных штрих-линией по уровню захвата изотопа (SUV_{max}), в рамках физиологических отклонений показателей от 3,0 до 10,5 гр/л. Средняя доза однократно вводимого внутривенно 5 мл 11C-холина составила 600 МБк. Исследования проводили в течение 20 мин через 5 мин после введения препарата. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проводили в течение 30 мин через 20 мин после внутривенного введения 5 мл (200 МБк) препарата. Препараты готовились в Тюменском радиологическом центре на компактном циклотроне («Scanditronix»). Анатомо-морфологические исследования состояния паренхимы почек и слизистой

мочевого пузыря выполнены в патологоанатомическом бюро ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» Тюмени по стандартной методике. Морфологический материал, полученный в процессе пункционной биопсии, проведенной под ультразвуковой и ПЭТ/КТ-навигацией в стационарных условиях, фиксировали в нейтральном формалине, обезживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Обзорное гистологическое исследование проводили при увеличении $\times 40$. Статистический анализ данных проводили согласно международным требованиям, предъявляемым к обработке данных научных исследований, при помощи программы для персональных компьютеров Statistica for Windows (версия 11.5). Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего). Статистическую значимость различий оценивали по t -критерию Стьюдента.

Результаты. На первом этапе совместно с врачом-радиологом отбирались томограммы пациентов без анамнестических и лабораторно-инструментальных проявлений урологических заболеваний с наиболее высокими визуальными и количественными показателями липидного или энергетического метаболизма, которые были приняты за условную норму. Полученные результаты сопоставляли с морфологическим картиной биоптатов паренхимы почек и стенки мочевого пузыря с минимальными ишемическими изменениями, забранных в процессе хирургического лечения травматических повреждений в быту у лиц без отягощенного нефроурологического анамнеза (рис. 1).

Следующую группу составили пациенты с впервые выявленным изолированным мочевым синдромом без четких клинических проявлений нефроурологических заболеваний, которым перед биопсией для исключения возможных онкологических причин возникновения мочевого синдрома инструментальные методы исследования дополнялись ПЭТ/КТ-сканированием всего тела (рис. 2).

На следующем этапе пациентам с вторично сморщенными почками и значительным снижением тропности паренхимы к 11C-холину или 18F-ФДГ глюкозе проводились сравнительные исследования в сопоставлении с результатами нефробиопсии, а среди пациентов с манифестацией позднего лучевого цистита с проявлениями гиперметаболизма этих биомолекул с результатами прицельной биопсии слизистой мочевого пузыря (рис. 3).

Результаты количественного цифрового анализа тропности тканей паренхимы почек и стенки мочевого пузыря в соизмеримых объемах регионов интереса позволили установить наличие синхронного снижения метаболизма 11C-холина и 18F-ФДГ глюкозы в паренхиме почек и достоверный рост содержания меченых биомолекул в стенке мочевого пузыря, что коррелировало с выраженностью морфологических проявлений патологических изменений (см. таблицу).

Обсуждение. На современном этапе инструментальных исследований только высокотехнологичная наукоемкая процедура ПЭТ/КТ молекулярно-клеточного сканирования позволяет визуально и количественно рассчитывать метаболическую жизнеспособность тканей как всего тела, так и региона интереса лечащего врача. В результате настоящего исследования выявлено синхронное снижение метаболизма 11C-холина и 18F-ФДГ глюкозы в паренхиме почек и достоверный рост липидного и углеводного обменов в стенке мочевого пузыря, которые коррелируют с выраженностью морфологических проявлений патологических изменений и указывают на наличие особенностей

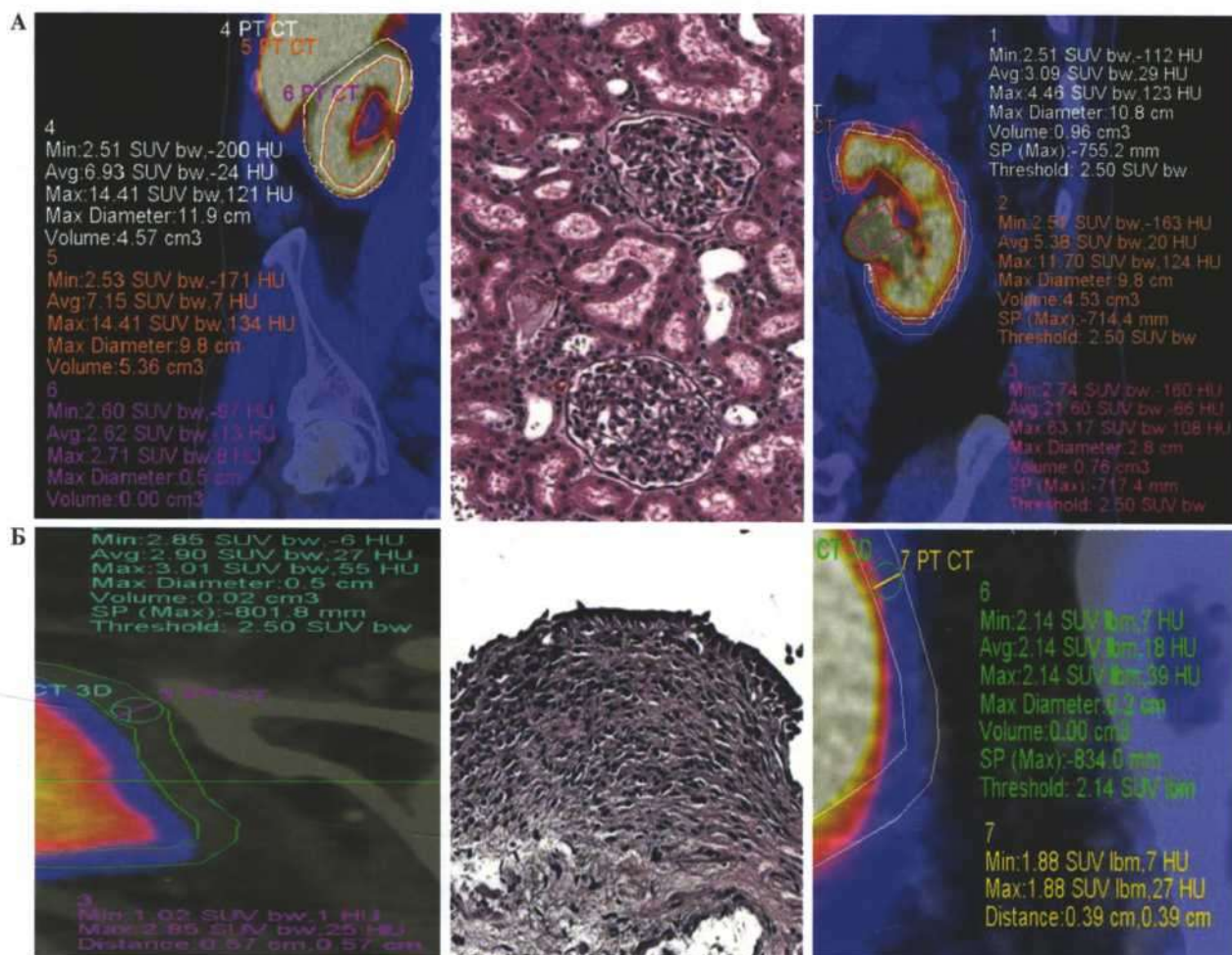


Рис. 1. Сравнительная ПЭТ/КТ метаболическая и морфологическая характеристика паренхимы почек (А) и стенки мочевого пузыря (Б) у лиц без урологического анамнеза (слева молекулярно-клеточный метаболизм 11С-холина, в середине биоптаты почки и мочевого пузыря, справа 18F-ФДГ глюкозы)

молекулярно-клеточного метаболизма органов верхних и нижних мочевыводящих путей в норме и в процесс реализации хронического воспаления тканей, что нуждается в дальнейшем специальном изучении и анализе.

Заключение. Представленные в настоящей работе результаты поисковых исследований отражают актуальность анализируемой проблемы для клинической урологии. Они

раскрывают недооцененные возможности уже широко внедренной, но ограниченной только онкоурологией уникальной ядерной технологией. Результаты настоящего исследования позволяют предложить клиницистам интегративный подход к возможностям этого вида высокотехнологичного исследования с получением результатов в режиме реального времени.

Т а б л и ц а
Динамика показателей метаболизма 11С-холина и 18F-ФДГ глюкозы в паренхиме обеих почек и стенке мочевого пузыря у лиц без нефроурологического анамнеза (I), с изолированным мочевым синдромом (II) и вторично-сморщенной почкой на фоне позднего лучевого цистита (III) (M±m)

Зона интереса/ протокол исследования	11С-холин (n-16)	11С-холин (n-16)	11С-холин (n-16)	18F-ФДГ (n-16)	18F-ФДГ (n-16)	18F-ФДГ (n-16)
Паренхима почки (SUV _{max} в гр/л)	I	II	III	I	II	III
Корковый слой	29,2±3,0	17,2±1,6*	8,3±1,5*	9,1±1,0	5,8±0,6*	2,7±0,3*
Мозговой слой	28,8±2,0	17,8±1,4*	7,9±1,0*	23,4±1,5	12,4±0,6*	4,6 ±,5*
ЧЛС	4,8±1,0	2,9 ± 0,5*	1,8±0,5*	6,8±0,6	4,2±0,8*	2,5±0,3*
Общий метаболизм почек	63,1±2,0	37,1±1,2*	18,1±0,6*	39,3±0,6	22,4±0,7*	9,8±0,4*
Стенка мочевого пузыря	5,2±1,5	7,6±0,5*	13,2±2,5*	2,4±0,5	3,9±0,4 *	12,8±1,5*
Общий метаболизм мочевыводящих путей	68,3±2,5	44,7±0,7*	31,3±1,0*	41,7±0,4	26,3±0,5*	22,6±0,7*

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий (p<0,05): * – между группами (t-критерий Стьюдента).

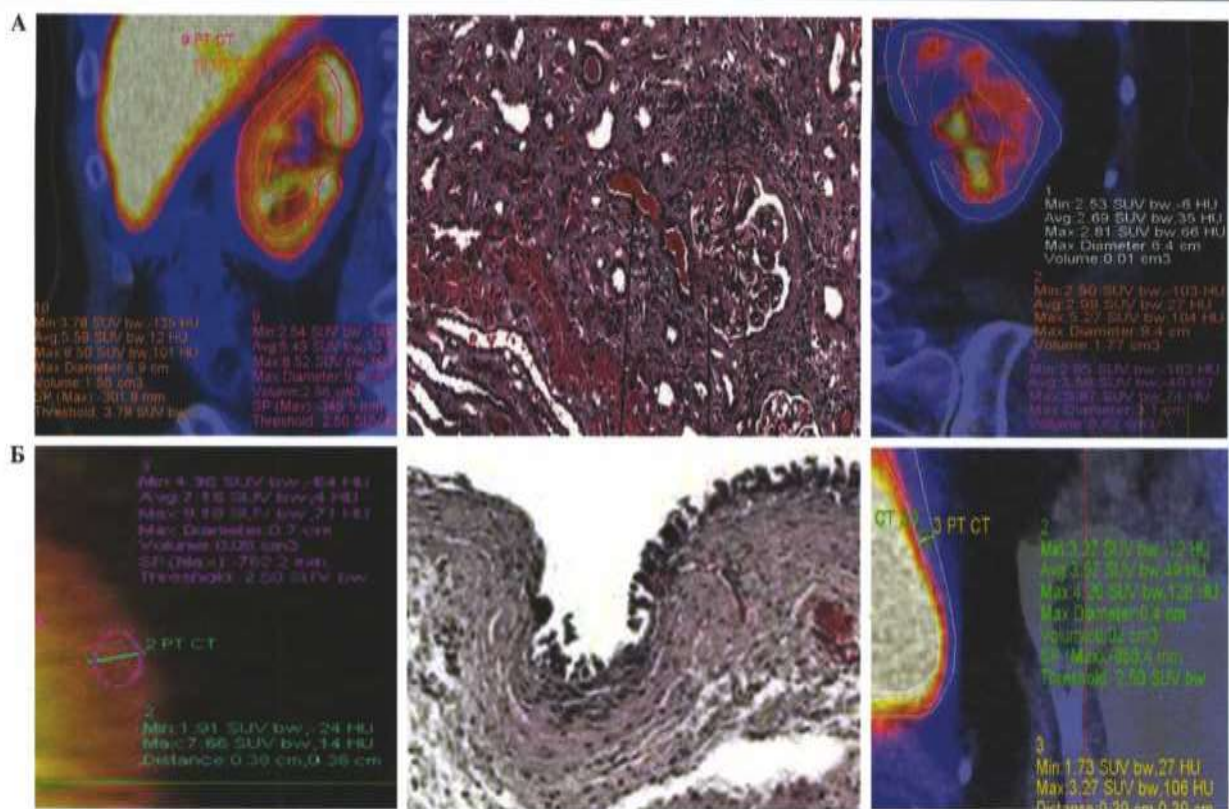


Рис. 2. Сравнительная ПЭТ/КТ метаболическая и морфологическая характеристика паренхимы почек (А) и стенки мочевого пузыря (Б) у пациентов с лабораторными проявлениями изолированного мочевого синдрома и рецидивирующего бактериального цистита (слева молекулярно-клеточный метаболизм 11С-холина, в середине биоптаты почки и мочевого пузыря, справа 18F-ФДГ глюкозы)

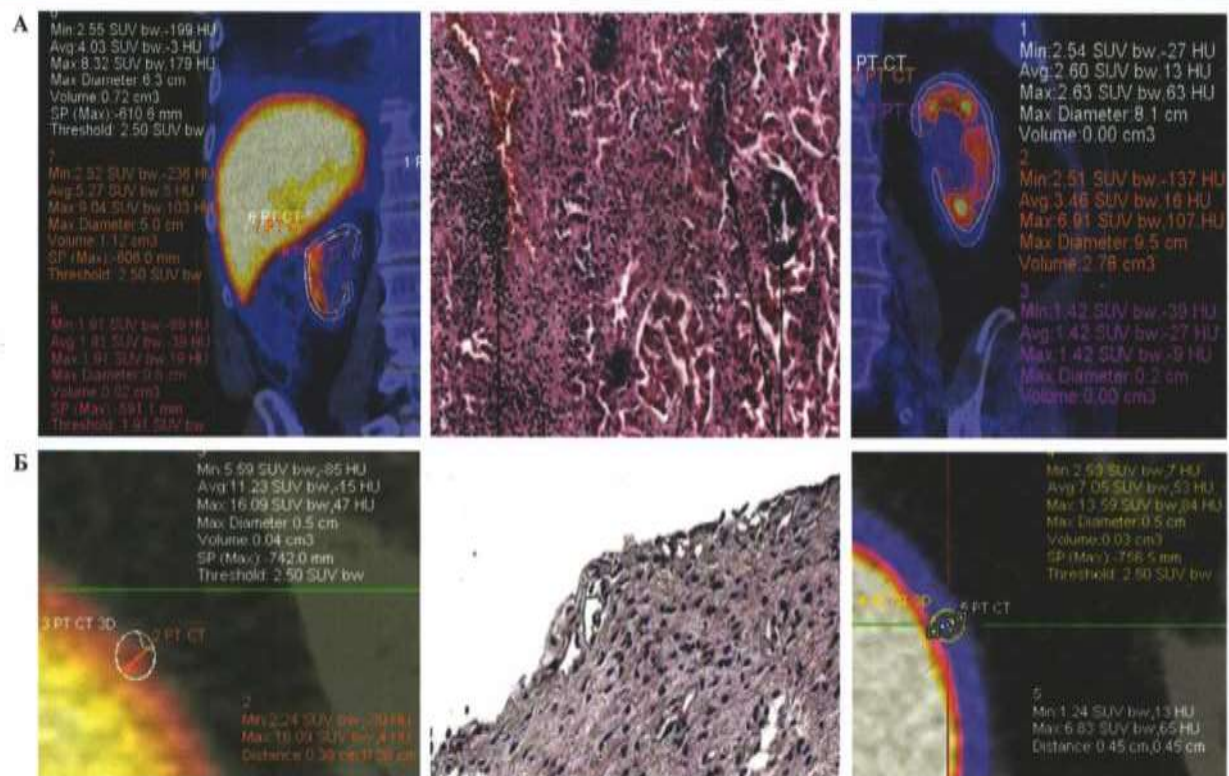


Рис. 3. Сравнительная ПЭТ/КТ метаболическая и морфологическая характеристика паренхимы почек (А) и стенки мочевого пузыря (Б) у пациентов с клинико-лабораторными проявлениями вторично сморщенной почки на фоне хронического пиелонефрита и позднего лучевого цистита (слева молекулярно-клеточный метаболизм 11С-холина, в середине биоптаты почки и мочевого пузыря, справа 18F-ФДГ глюкозы)

1. Madorran E., Stožer A., Arsov Z., Mave, U., Rožanc J. A Promising Method for the Determination of Cell Viability: The Membrane Potential Cell Viability Assay. *Cells*. 2022;11:2314. <https://doi.org/10.3390/cells11152314>
2. Li J., Cao F., Yin H.L., Huang Z.J., Lin Z.T., Mao N., Sun B., Wang G. Ferroptosis: Past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020;11:88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
3. Yan G., Elbadawi M., Efferth T. Multiple cell death modalities and their key features (Review). *World Acad. Sci. J.* 2020;2:39–48. Doi: 10.3892/wasj.2020.40
4. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A. et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25:486–541. Doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
5. Demuyneck R., Efimova I., Lin A., Declercq H., Krysko, D.V. A 3D Cell Death Assay to Quantitatively Determine Ferroptosis in Spheroids. *Cells*. 2020;9:703. Doi: 10.3390/cells9030703.
6. Babatunde Lawrence Ademola, Akinfenwa T Atanda. Clinical, morphologic and histological features of chronic pyelonephritis: An 8-year review. *The Nigerian postgraduate medical journal*. 2000;27(1):37. Doi: 10.4103/npmj.npmj_109_19.
7. Berdichevsky B.A., Berdichevsky V.B. Positron emission biopsy of the renal parenchyma. *Nephrology*. 2021;29:2021.
8. Kenny T., Harding M., Knott L. Recurrent cystitis in women. Patient. patient.info/health/recurrent-cystitis-in-women Discuss. *International Urogynecology Journal*. 2015;26(6):795–804. Doi: 10.1007/s00192-014-2569-5
9. Shinya Uehara, Kei Fujio, Tomoya Yamasaki I, The Significance of Age and Causative Bacterial Morphology in the Choice of an Antimicrobial Agent to Treat Acute Uncomplicated Cystitis. *Acta Med Okayama*. 2021;75(6):719–724. Doi: 10.18926/AMO/62812.
10. Brossard C., Lefranc A.-C., Pouliet A.-L. Molecular Mechanisms and Key Processes in Interstitial, Hemorrhagic and Radiation Cystitis. *Biology*. 2022;11:972. <https://doi.org/10.3390/biology11070972>
11. Bernadette M.M. Zwaans, Michael B. Modeling and Treatment of Radiation Cystitis. *Urology*. 2016 Feb;88:14–21. Doi: 10.1016/j.urology.2015.11.001.
12. Lovrec P., Schuster D.M., Wagner R.H., Gabriel M., Savir-Baruch B. Characterizing and Mitigating Bladder Radioactivity on 18F-Fluciclovine PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine Technology* March. 2020;48(1):24–29. <https://doi.org/10.2967/jnmt.19.23058>
13. Kirsten Bouchelouche, Peter L. Choyke PET/Computed Tomography in Renal, Bladder, and Testicular Cancer Clin. 2015;10(3):361–374. Doi: [org/10.1016/j.cpet.2015.03.002](https://doi.org/10.1016/j.cpet.2015.03.002).
14. Pierre Fiset, Tomás Paus, Thierry Daloze. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci*. 1999;19(13):5506–5513. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-13-05506.1999.
15. Aren van Waarde, Philip Elsinga. Proliferation Markers for the Differential Diagnosis of Tumor and Inflammation. *Current Pharmaceutical Design*. 2008;14(31):3326–3339. Doi: 10.2174/138161208786549399.
16. Berdichevsky V.B., Berdichevsky B.A. Combined positron emission and computed tomography in study of the metabolism of chronic nephropathic diseases. *International Journal of Radiology & Radiation Therapy*. 2018;5(5):293–294.
17. Mbakaza O., Vangu M-D-TW. 18F-FDG PET/CT Imaging: Normal Variants, Pitfalls, and Artifacts Musculoskeletal, Infection, and Inflammation. *Front. Nucl. Med.* 2022;2:847810. Doi: 10.3389/fnume.2022.847810.
18. Nanni C., Zamagni E., Cavo M. et al. 11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *World J Surg Onc.* 2007;5(68). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-68>
19. Rahman W.T., Wale D.J., Viglianti B.L., Townsend D.M., Manganaro M.S., Gross M.D. et al. The impact of infection and inflammation on oncologic 18F-FDG PET/CT imaging. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109168. Doi: 10.1016/j.biopha.2019.109168.
20. Nanni C., Zamagni E., Cavo M. et al. 11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *World J Surg Onc.* 2007;5(68). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-68>
21. Wumener X., Zhang Y., Wang Z., Zhang M., Zang Z., Huang B., Liu M., Huang S., Huang Y., Wang P., Liang Y., Sun T. Dynamic FDG-PET imaging for differentiating metastatic from non-metastatic lymph nodes of lung cancer. *Front. Oncol.* 2022;12:1005924. Doi: 10.3389/fonc.2022.1005924.
22. Erick Alexanderson-Rosas, Nefthali Eduardo Antonio-Villa. Comorbidities and cardiac symptoms can modify myocardial function regardless of ischemia: a cross-sectional study with PET/CT Arch Cardiol Mex. 2022 Oct 4. Doi: 10.24875/ACM.22000088.
23. Goel A., Bandyopadhyay D., He Z.X. et al. Cardiac 18F-FDG imaging for direct myocardial ischemia imaging. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(6):3039–3043. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-02909-6>
24. Beatriz Saldanha, Santosa Maria, João Ferrelab. Positron emission tomography in ischemic heart disease Tomografia de emissão de positrons na doença cardíaca isquémica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38(8):599–608. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.02.011>
25. Jang Bae Moon, Sang-Geon Cho, Su Woong Yoo. Increasing Use of Cardiac PET/CT for Inflammatory and Infiltrative Heart Diseases in Korea. *Chonnam Med J.* 2021;57(2):139–143. Doi: 10.4068/cmj.2021.57.2.139.
26. Maria Irene Bellini. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment BioMed Research International 2021. Article ID 1497449. <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>
27. Saha S.K., Lee S.B., Won J. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1544. <https://doi.org/10.3390/ijms18071544>

Поступила 30.12.2022

Принята в печать 16.06.2023

Received 30.12.2022

Accepted 16.06.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PET/CT MOLECULAR CELL DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE URINARY SYSTEM

B.A. Berdichevsky¹, V.B. Berdichevsky¹, E.V. Sapozhenkova¹, I.V. Pavlova², A.R. Gonyayev⁴, A.L. Boldyrev², V.A. Shidin¹, N.V. Averina⁵, A.V. Simonov⁶, M.A. Korabelnikov⁵

¹FGBOU VO Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia; ²Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia; ³Medical Sanitary Department «Neftyanik», Tyumen, Russia; ⁴Clinical Hospital «Mother and Child», Tyumen, Russia; ⁵Radiological Center GAUZ TO MC «Medical City», Tyumen, Russia; ⁶Pathological and anatomical bureau of GAUZ TO MC «Medical City», Tyumen, Russia

Corresponding author: B.A. Berdichevsky – Ph.D., MD, professor at the Department of Oncology with a course of Urology of FGBOU VO Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia; e-mail: doctor_bba@mail.ru

Introduction. The formation of a local pathological process is associated with a disturbance of functional molecular bonds both inside the cell and in the intercellular space surrounding it. It precedes the appearance of laboratory and clinical manifestations of the disease and is available for non-invasive analysis only by PET/CT scanning.

Aim. To determine the clinical significance of PET/CT scanning in molecular cell diagnosis of inflammatory diseases of the urinary system.

Materials and methods. A comparative study of the results of whole-body PET/CT with 11C-choline and 18F-FDG glucose was carried out with a comparison with the results of kidney and bladder morphobiopsy in 96 urological patients, including 56 women and 40 men with a median age of 51.5 (37; 61). They were randomized into three equal groups: without clinical and laboratory manifestation of urological diseases, with isolated urinary syndrome and clinical and laboratory manifestation of pathology.

Results. A synchronous decrease in the metabolism of 11C-choline and 18F-FDG glucose in the kidney parenchyma and a significant increase in the bladder wall were revealed, which correlated with the severity of clinical and laboratory manifestations.

Conclusion. PET/CT technology for studying lipid and carbohydrate metabolism in the organs of the urinary system can be recommended as an additional method for diagnosing urological disorders at the early molecular-cellular stages and during navigation during targeted biopsy.

Key words: PET/CT, 11C-choline, 18F-FDG glucose, kidney parenchyma, bladder wall

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Berdichevsky B.A., Berdichevsky V.B., Sapozhenkova E.V., Pavlova I.V.,

Gonyaev A.R., Boldyrev A.L., Shidin V.A., Averina N.V., Simonov A.V., Korabelnikov M.A. Clinical significance of PET/CT molecular cell diagnostics of inflammatory diseases of the urinary system. *Urologiia* 2023;5:22-27.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.22-27>

Информация об авторах:

Бердичевский Б.А. — д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия; e-mail: doktor_bba@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9414-8510>. elibrary SPIN: 4630-3855

Бердичевский В.Б. — д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия; e-mail: urotgmu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0186-6514>. elibrary SPIN: 9768-5704

Сапоженкова Е.В. — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия; e-mail: ekaterina_chibulaeva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2253-2297>. elibrary SPIN-код: 7270-2232

Павлова И.В. — к.м.н., врач-уролог ЗАО МСЧ «Нефтяник», Тюмень, Россия; e-mail: iraena@mail.ru

Гоняев А.Р. — врач уролог Клинического госпиталя «Мать и дитя», Тюмень, Россия; e-mail: a.gonyaev25@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1619-4714>

Болдырев А.Л. — врач уролог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2, Тюмень, Россия; e-mail: boldyrev.a.l@yandex.ru

Шидин В.А. — д.м.н., доцент кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия; e-mail: vshidin@mail.ru

Аверина Н.В. — заведующая радиологическим центром ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», Тюмень, Россия; e-mail: medgorod@med-to.ru

Симонов А.В. — заведующий отделением онкоморфологии патологоанатомического бюро ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», Тюмень, Россия; e-mail: ward72@mail.ru

Коробельников М.А. — врач-радиолог радиологического центра ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», Тюмень, Россия; e-mail: kma_doc@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2553-0545>

Author information:

Berdichevsky B.A. — Ph.D., MD, professor at the Department of Oncology with a course of Urology of FGBOU VO Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia; e-mail: doktor_bba@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9414-8510>. elibrary SPIN: 4630-3855

Berdichevsky V.B. — Ph.D., MD, professor at the Department of Oncology with a course of Urology of FGBOU VO Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia; e-mail: doktor_bba@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0186-6514>. elibrary SPIN: 9768-5704

Sapozhenkova E.V. — Ph.D., associate professor at the Department of Normal Physiology of FGBOU VO Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia; e-mail: eka-terina_chibulaeva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2253-2297>. elibrary SPIN: 7270-2232

Pavlova I.V. — Ph.D., urologist, assistant at the Department of Oncology with a course of Urology of FGBOU VO Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia; e-mail: iraena@mail.ru

Gonyaev A.R. — urologist at the Clinical Hospital "Mother and child", Tyumen, Russia; e-mail: a.gonyaev25@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1619-4714>

Boldyrev A.L. — urologist at the GBUZ TO Regional clinical hospital No2, Tyumen, Russia; e-mail: boldyrev.a.l@yandex.ru

Shidin V.A. — Ph.D., MD, associate professor of the Department of Histology and Embriology of FGBOU VO Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia; e-mail: vshidin@mail.ru

Averina N.V. — Head of the Radiological Center GAUZ TO MC «Medical City», Tyumen, Russia; e-mail: medgorod@med-to.ru

Simonov A.V. — Head of the Department of Oncopathology of Pathological and anatomical bureau of GAUZ TO MC "Medical City", Tyumen, Russia

Korabelnikov M.A. — radiologist at the Radiological Center GAUZ TO MC "Medical City", Tyumen, Russia; e-mail: kma_doc@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2553-0545>

Т. М. Юрага¹, А. А. Гресь¹, Т. С. Кухта², Н. А. Гресь¹, А. Д. Гапоненко¹

ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ЛИТОГЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ В РАЗОВОЙ ПОРЦИИ МОЧИ, НОРМАЛИЗОВАННЫХ ПО КРЕАТИНИНУ МОЧИ: СТЕПЕНЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ НАДЕЖНОСТИ

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь;

²Государственное научное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Автор для связи: А. А. Гресь — д. м. н., профессор кафедры урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последипломного образования; Республика Беларусь e-mail: n_gres@mail.ru

Цель исследования: изучить диагностические возможности определения в утренней порции мочи экскреции камнеобразующих субстанций, нормализованных по уровню креатинина мочи, как экспресс-анализа активности литогенеза у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ).

Объект, материал и методы. Для создания референсных значений показателя «литогенная субстанция/креатинин» сформированы две возрастные когорты: дети ($n=364$) в возрасте 7–17 лет, I–II группы здоровья ($m:d=1:1,3$), и взрослые ($n=239$) 18–59 лет ($m:j=1:1,5$) с хроническими неинфекционными заболеваниями в компенсированной форме (АГ I–II степени, хронический гастродуоденит, пищевая аллергия). Клиническая апробация метода проведена у пациентов с МКБ ($n=441$) 45, $7 \pm 14,9$ года и лиц группы сравнения ($n=123$) 40, $2 \pm 11,4$ года без диагностических признаков урологических заболеваний и метаболического синдрома.

Определение концентрации в моче Са, Р, Mg, мочевой кислоты (UA), оксалатов (Ox), креатинина (Cr) выполнено с помощью коммерческих наборов «Витал-Диагностика СПб.» (Россия), «Cortau» (Польша) на автоматическом клиническом анализаторе «DIALAB» (Австрия). Статистическая обработка данных реализована с использованием программы Statistica (версия 8.0).

Результаты. При исследовании разовой утренней порции мочи о нарушении ее метастабильности судили по индексу «литогенная субстанция/креатинин», представляющему собой концентрацию (ммоль/л) в биосубстрате ответственных за процесс литогенеза субстанций (Са, Р, Mg, UA, Ox), нормализованных по креатинину мочи (Cr, ммоль/л) и выраженному в относительных единицах. Разработанные нами в возрастном-половом аспекте (7–10; 11–17 и >17 лет) его референсные показатели статистически значимо ($p<0,05$) уменьшаются с возрастом, имея более низкие значения у женщин по сравнению с мужчинами. При клинической апробации метода у пациентов с МКБ выявлено достоверное ($p<0,05$) превышение значений медианы индекса «литогенная субстанция/креатинин» для Са, Mg, Ox, UA по сравнению с соответствующими показателями у лиц группы сравнения. По результатам ROC-анализа с использованием шкалы дифференцировки показателей получена различная степень диагностической надежности тестов: «Са/Cr» и «Ox/Cr» соответствуют «приемлемой информативности» (ДЧ – 72% и 71%; AUC – 0,72 и 0,73) при «чрезвычайно слабой информативности» индекса P/Cr (ДЧ – 49%, AUC – 0,52).

Заключение. Являясь альтернативой/дополнением определения мочевой суточной экскреции литогенных субстанций, метод исследования в разовой порции мочи экскреции камнеобразующих субстанций (ионы Са, Mg, Р; Ox, UA), нормализованных по уровню креатинина мочи, может быть рекомендован в качестве экспресс-анализа для выявления формирующегося литогенного синдрома.

К л ю ч е в ы е с л о в а: мочекаменная болезнь, разовая порция мочи, литогенные субстанции, креатинин

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Юрага Т.М., Гресь А.А., Кухта Т.С., Гресь Н.А., Гапоненко А.Д. Экспресс-анализ литогенных субстанций в разовой порции мочи, нормализованных по креатинину мочи: степень диагностической надежности. Урология. 2023;5:28–32.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.28-32>

Введение. При составлении с диагностическими целями амбулаторного метаболического протокола для пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) diskutabelным является вопрос, касающийся выбора промежутка времени сбора мочи – суточной или разовой. Предшествующие образованию камней нарушения обмена литогенных веществ выявляются в первую очередь по данным исследования их суточной экскреции [1]. Анализ разовой порции мочи для оценки состояния ее метастабильности с целью выявления риска возникновения мочевых камней предусматривает формирование индекса «литогенная субстанция/креатинин», включающего концентрацию в

биосубстрате ответственных за процесс литогенеза компонентов (ммоль/л), нормализованных по креатинину мочи (ммоль/л), и выражается в относительных единицах.

Целью исследования стало изучение диагностических возможностей определения в утренней порции мочи экскреции камнеобразующих субстанций, нормализованных по уровню креатинина мочи как экспресс-анализа литогенеза у пациентов с МКБ.

Объект, материал и методы. Для формирования референсных значений индекса «литогенная субстанция/креатинин» выполнено обследование двух возрастных когорт: дети ($n=364$) в возрасте 7–17 лет, I–II группы здоровья

Т а б л и ц а 1
Концентрационные показатели экскреции литогенных субстанций (ионы Ca, Mg, P; UA, Oх) у мужчин и женщин референсной группы (>17 лет) в разовой утренней порции мочи (ммоль/л)

Аналит, ммоль/л	Мужчины, Me [Q25; Q75]	Женщины, Me [Q25; Q75]	<i>p</i> ¹
Ca	3,09 [2,46;3,82]	2,86 [2,48;3,77]	0,593
Mg	4,90 [4,30; 5,35]	4,90 [3,14;5,29]	0,429
P	29,45 [20,25;38,75]	30,07 [20,90;37,05]	0,485
UA	2,46 [1,79;2,98]	2,25 [1,68;2,63]	0,092
Oх	0,45 [0,39;0,53]	0,40 [0,36;0,53]	0,056

Критерий сравнения средних Манна–Уитни (U-test).

(мальчики:девочки=1:1,3); взрослые (*n*=239) 18–59 лет (мужчины:женщины=1:1,5) с хроническими неинфекционными заболеваниями в компенсированной форме (AG I–II степени, хронический гастродуоденит, пищевая аллергия).

Для проведения клинической апробации метода созданы группы: основная (*n*=441) – пациенты в возрасте 45,7±14,9 года с верифицированным диагнозом МКБ; группа сравнения (*n*=123) – лица в возрасте 40,2±11,4 года без диагностических признаков урологических заболеваний и метаболического синдрома.

Определение концентрации в моче Ca, P, Mg, мочевой кислоты (UA), оксалатов (Oх), креатинина (Cr) выполнено с помощью коммерческих наборов «Витал–Диагностика СПб.» (Россия), «Cormay» (Польша) на автоматическом клиническом анализаторе «DIALAB» (Австрия). Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica (версия 8.0).

Результаты. Для достижения поставленной цели нами был изучен характер корреляционных связей компонентов, составляющих индекс «литогенная субстанция/креатинин»; разработаны его референсные значения в возрастно-половом аспекте и проведена клиническая апробация метода.

1. Особенности корреляции индекса «литогенная субстанция/креатинин» с его составляющими.

Литогенная субстанция. Корреляционная связь концентрационных значений камнеобразующих веществ в утренней порции мочи (числитель) с соответствующими показателями индекса «литогенная субстанция/креатинин» обнаружена на уровне положительной слабой (*r* от +0,23 до +0,38). Чрезвычайно лабильный в силу случайного многофакторного внешнесредового влияния их уровень в моче не имеет статистически значимых межполовых и межвозрастных различий в сравниваемых группах, что подтверждают приведенные в табл. 1 данные.

Креатинин. Индекс «литогенная субстанция/креатинин» высоко отрицательно (*r* от -0,78 до -0,90) коррелирует со значением стабильного эндогенного субстрата –

креатинина мочи, расположенного в знаменателе. Уровень последнего, представленный в табл. 2, свидетельствует об увеличении его с возрастом и статистически значимом преобладании у лиц мужского пола, что соответствует общепринятым нормативным показателям [9].

2. Референсные значения индекса «литогенная субстанция/креатинин» при исследовании разовой утренней порции мочи

Разработке референса соответственно биологической возрастной периодизации предшествовала сопоставительная оценка значений Ca/Cr, Mg/Cr, P/Cr, UA/Cr, Oх/Cr с определением достоверности межгрупповых различий. Выявлена идентичность показателей в подгруппах 11–14 и 15–17 лет (*p*>0,05). В то же время у детей 7–10 лет величина анализируемых параметров статистически значимо разнится от соответствующих показателей как у детей 11–14 и 15–17 лет (*p*<0,01), так и у лиц старше 17 лет (*p*<0,05). Полученные результаты явились основанием для определения референсных показателей в возрастных категориях 7–10, 11–17 и >17 лет.

Референсные значения индекса «литогенная субстанция/креатинин» (Ca/Cr, Mg/Cr, P/Cr, Oх/Cr, UA/Cr) в зависимости от возраста и пола, сформированные соответственно основным положениям ГОСТа [3], представлены в табл. 3.

3. Оценка диагностической надежности индекса «литогенная субстанция/креатинин»

Диагностическую надежность использования индекса «литогенная субстанция/креатинин» (табл. 4) устанавливали с учетом основных положений ГОСТа и данных ROC-анализа [3–5].

Высокой диагностической значимости соответствуют тесты, ДЧ и/или ДС которых ≥70%, и показатель AUC ≥0,70 [5]. При оценке информативности диагностического метода по показателю AUC, предназначенному для сравнительного анализа нескольких диагностических тестов, использовалась следующая шкала его дифференцировки: 0,90–1,00 – наивысшая информативность; 0,80–0,89 – хорошая информативность; 0,70–0,79 – приемлемая

Т а б л и ц а 2
Уровень креатинина в моче у лиц референсной группы в зависимости от возраста и пола (ммоль/л)

Возраст, лет	Мужчины, Me [Q25; Q75]	<i>n</i>	Женщины, Me [Q25; Q75]	<i>n</i>	<i>p</i> ¹
7–10	11,33 [5,86;16,04]*	56	7,84 [6,12;9,46]*	53	0,021
11–14	12,29 [8,08;17,00]*	74	9,25 [7,08;11,08]*	60	0,002
15–17	15,11 [10,26;20,77]*	61	10,12 [7,49;14,87]*	60	0,005
>17	16,27 [10,92;24,37]*	115	12,55 [8,88; 19,25]*	123	0,048

Примечание. Возрастные группы сформированы соответственно биологической возрастной периодизации [2].

¹ Критерий сравнения средних Манна–Уитни (U-test).

*Межгрупповые различия в зависимости от пола.

Т а б л и ц а 3

Референсные интервалы индекса «литогенная субстанция/креатинин» (отн.ед.) в возрастно-половом аспекте при исследовании разовой утренней порции мочи (5%–95% процентиля)

Показатель	Индекс «литогенная субстанция/креатинин», отн.ед.		
	возраст	мужчины	женщины
Са/Cr	7–10 лет	0,07–1,63	0,19–0,78
	11–17 лет	0,10–1,06	0,10–0,65
	>17 лет	0,10–0,69	0,11–0,51
Mg/Cr	7–10 лет	0,16–1,77	0,32–1,15
	11–17 лет	0,15–1,26	0,17–0,88
	>17 лет	0,15–1,10	0,18–0,70
P/Cr	7–10 лет	0,87–8,39	1,48–5,72
	11–17 лет	0,90–7,91	1,17–5,89
	>17 лет	0,99–5,82	1,07–5,27
Ох/Cr	7–10 лет	0,01–0,23	0,03–0,16
	11–17 лет	0,02–0,17	0,02–0,11
	>17 лет	0,02–0,13	0,02–0,08
UA/Cr	7–10 лет	0,06–0,73	0,13–0,52
	11–17 лет	0,05–0,69	0,08–0,53
	>17 лет	0,07–0,52	0,07–0,45

информативность; 0,60–0,69 – слабая информативность; 0,50–0,59 – чрезвычайно слабая информативность.

Соответственно, характеристика диагностической надежности определения камнеобразующих субстанций в утренней порции мочи относительно креатинина мочи по индексу «литогенная субстанция/креатинин» может быть представлена следующим образом:

- диагностическая эффективность для Са и Ох соответствует «приемлемой информативности» (показатель AUC 0,72 и 0,73) с диагностически значимыми тестами ДЧ (72% и 71%) и ДС (68% и 79%);
- индекс «литогенная субстанция/креатинин» при исследовании Mg и UA «слабо информативен»: показатель AUC 0,67–0,68, ДЧ 65% при ДС 78 и 85%;
- определение фосфора характеризуется «чрезвычайно слабой информативностью»: показатель AUC 0,52 с низкими значениями ДЧ (49%) и ДС (60%).

4. Клиническая апробация экспресс-анализа утренней разовой порции мочи

С целью определения информативности предлагаемых диагностических тестов проведена сопоставительная оценка данных описательной статистики в основной

группе (пациенты с уролитиазом) и группе контроля (табл. 5).

Медиана Са/Cr, Mg/Cr, Ох/Cr, UA/Cr при развитии МКБ статистически значимо ($p>0,05$) превосходит значения соответствующих показателей у лиц группы сравнения.

Частота повышенных значений индекса «литогенная субстанция/креатинин» для Са, Mg, P, Ох у пациентов с МКБ колеблется в пределах 18,1–58,6% при наиболее низкой (3,8%) величине показателя мочевой кислоты. У лиц группы сравнения диапазон колебания этих параметров составил 2,1–8,8% (см. рисунок).

Наличие связи между варьирующими признаками (содержание литогенных субстанций в суточной и разовой утренней порции мочи) и ее теснота были изучены с помощью рангового коэффициента корреляции (r_s) Спирмена с учетом статистической значимости ($p<0,05$). Для качественной оценки силы связи по значению коэффициента корреляции использована шкала Чеддока. Констатировано, что суточная мочевого экскреция Са и Ох высоко положительно коррелирует с их уровнем в утренней порции мочи (соответственно $r_s=0,827$ и $r_s=0,745$). Содержание Mg, P и UA в суточной моче имеет заметную

Т а б л и ц а 4

Характеристики показателей для построения ROC-кривых при определении содержания камнеобразующих субстанций Са, Mg, P, Ох, UA относительно креатинина мочи в утренней порции мочи у пациентов с МКБ

Тестовая переменная	Показатель AUC		Cut off, отн.ед.	ДЧ, %	ДС, %	P
	$\bar{X} \pm S_x$	95% ДИ				
Са/Cr, отн.ед.	0,72 $\pm$ 0,025	0,67–0,77	0,285	72	68	<0,001
Mg/Cr, отн.ед.	0,67 $\pm$ 0,028	0,61–0,72	0,493	65	78	<0,001
P/Cr, отн.ед.	0,52 $\pm$ 0,031	0,50–0,59	2,467	49	60	0,29
Ох/Cr, отн.ед.	0,73 $\pm$ 0,025	0,68–0,78	0,054	71	79	<0,001
UA/Cr, отн.ед.	0,68 $\pm$ 0,029	0,58–0,70	0,272	65	85	<0,0005

Примечание.

AUC – площадь под характеристической кривой, определяющая диагностическую эффективность теста.

ДИ – доверительный интервал (95%) для показателя AUC.

Cut off (пороговый уровень, точка отсечения) – величина, по достижении которой принимается решение о наличии патологического состояния.

ДЧ – диагностическая чувствительность.

ДС – диагностическая специфичность.

P – статистическая значимость различий AUC (тестируется нулевая гипотеза о равенстве AUC 0,5).

положительную связь с их уровнем относительно креатинина мочи в разовой моче (соответственно $r_s=0,605$; $r_s=0,524$ и $r_s=0,659$).

Обсуждение. Определение в суточной моче концентрации ионных и неионных литогенных компонентов рассценивается как высокоинформативное и включено Европейской ассоциацией урологов в перечень обязательных показателей изучения метаболизма при уролитиазе [1]. В то же время для решения ряда проблем рассматривается целесообразность изучения концентрации литогенных субстанций относительно креатинина мочи в разовой порции мочи. Так, использование данного анализа позволяет исключить влияние технических ошибок (трудности сбора суточной мочи у детей; использование консервантов, добавление или выбрасывание лишней пробы утренней мочи и др.), сводятся к минимуму суточные колебания показателей; учитывается влияние возрастно-половых различий; нивелируется воздействие внешнесредовых факторов [6–8].

Концентрационная величина Ca, P, Mg, UA, Oх, представленная в числителе индекса «литогенная субстанция/креатинин», слабо положительно коррелирует с ним, лабильна, подчиняясь случайному многофакторному внешнесредовому влиянию, и не зависит от пола и возраста (табл. 1). Эндогенный субстрат креатинин, расположенный в знаменателе сформированного диагностического показателя, высоко отрицательно коррелирует с ним, стабилен, статистически значимо выше у лиц мужского пола и увеличивается с возрастом (табл. 2). Именно он обуславливает возрастно-половые характеристики референсных значений индекса «литогенная субстанция/креатинин», определяя снижение величины последнего с возрастом при сохранении межполовых различий (табл. 3). В итоге нормализация лабильных значений камнеобразующих субстанций к стабильному креатинину мочи минимизирует информацию о влиянии внешнесредовых факторов, повышая возможность оценки истинной степени литогенного воздействия.

При проведении клинической апробации метода исследования разовой мочи у пациентов с МКБ анализ данных описательной статистики констатировал статистически значимое увеличение концентрации всех исследуемых камнеобразующих субстанций у пациентов с уролитиазом по отношению к контролю с максимальными значениями, кратно (в 2–5 раз) превышающими соответствующие показатели у лиц группы сравнения (табл. 5, см. рисунок). Выявлена положительная корреляционная связь (коэффициент r_s Спирмена) между содержанием литогенных субстанций в суточной и разовой утренних порций мочи на уровне высокой (для Ca и Oх) и заметной (при определении Mg, P и UA). Результаты ROC-анализа подтвердили

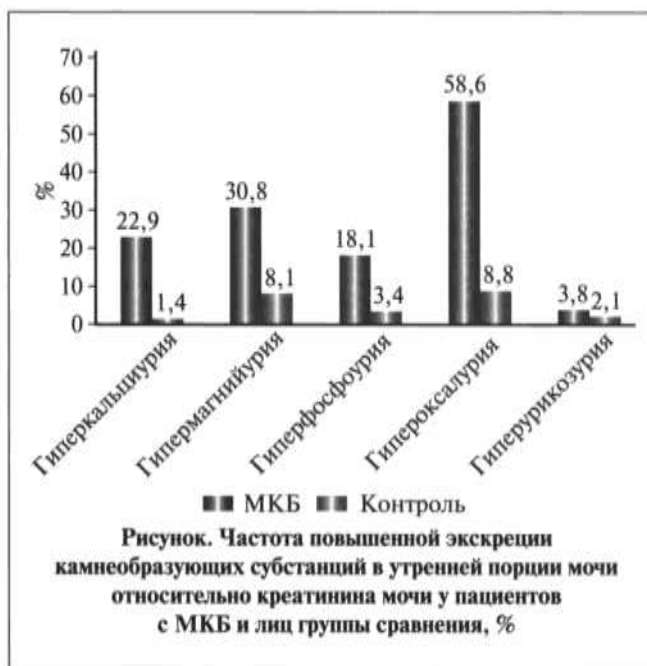


Рисунок. Частота повышенной экскреции камнеобразующих субстанций в утренней порции мочи относительно креатинина мочи у пациентов с МКБ и лиц группы сравнения, %

возможность использования определения экскреции в разовой порции мочи Ca, Mg, P, Oх, Uа, нормализованных относительно креатинина мочи при рассмотрении их как тесты для оценки состояния метастабильности мочи, каждый из которых имеет различную степень диагностической надежности (табл. 5).

Заключение. Учтя ограниченность использования разовой порции мочи при исследовании экскреции камнеобразующих веществ у пациентов с МКБ для оценки литогенной активности, мы предприняли попытку повысить степень диагностической надежности данного метода:

- конкретизировано время сбора мочи (используется утренняя порция, содержащая около 25% всех экскретируемых за сутки субстанций);
- определены корреляционные связи компонентов, составляющих индекс «литогенная субстанция/креатинин», статистически подтверждающие минимизацию информации о влиянии случайных внешнесредовых факторов на состояние метастабильности мочи;
- доказано влияние пола и возраста пациента на величину индекса «литогенная субстанция/креатинин» и разработаны его референсные значения в возрастно-половом аспекте (7–10, 11–17 и >17 лет);
- выявлена положительная корреляция между содержанием литогенных субстанций в суточной и разовой утренних порциях мочи.

Таблица 5
Значения индекса «литогенная субстанция/креатинин» при исследовании утренней порции мочи у пациентов с МКБ и лиц группы сравнения, Me[Q25; Q75]

Показатель	Индекс «литогенная субстанция/креатинин», отн. ед.		P ^a
	пациенты с МКБ (n=441)	группа сравнения (n=123)	
Ca/Cr	0,32[0,23;0,49]	0,27[0,18;0,37]	<0,0001
Mg/Cr	0,42[0,30;0,64]	0,37[0,25;0,57]	<0,0001
P/Cr	2,41[1,67;3,33]	2,29[1,50;3,41]	0,068
Oх/Cr	0,22[0,13;0,32]	0,18[0,12;0,26]	0,019
UA/Cr	0,05[0,04;0,09]	0,04[0,03;0,06]	<0,0001

^a Критерий сравнения средних Манна–Уитни (U-test).

В итоге метод определения в утренней порции мочи экскреции камнеобразующих субстанций, нормализованных по уровню креатинина мочи, являясь альтернативой/дополнением определения их суточной мочевого экскреции, может быть рекомендован в качестве экспресс-анализа для выявления формирующегося литогенного синдрома.

LITERATURE/REFERENCES

1. Turk C., Knoll T. et al EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2015; 97 p.
2. Lyalikov S.A., Sukalo A.V., Kuznetsov O.E. Centile characteristics of anthropometric and laboratory parameters in children in the modern period. Instructions for use. Minsk, 2009, 21 p. Belarus. (Ляликов С.А., Сукало А.В., Кузнецов О.Е. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период. Инструкция по применению. Минск, 2009, 21 с.)
3. Laboratory clinical technologies. Requirements for the quality of clinical laboratory research. Part 3. Rules for assessing the clinical informativeness of laboratory tests. GOSTR 53022.3-2008. Russian (Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. ГОСТР 53022.3-2008).
4. Korolyuk I.P. Medical Informatics: textbook – 2nd ed., reprint. and add. – Samara: LLC «Etching»: GBOUVPO «SamGMU». 2012. 244 p. Russian (Королюк И.П. Медицинская информатика: учебник/ – 2 изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт»: ГБОУВПО «СамГМУ». 2012. 244 с.)
5. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine. – M.: MediaSphere, 1998. 352 p. Russian (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: МедиаСфера, 1998. 352 с.)
6. Straub M., Strohmaier W.L., Berg W., Beck B., Hoppe B., Laube N., Lahme S., Schmidt M., Hesse A., Koehrmann K.U. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol. 2005;23(5):309–323.
7. Spivackow F.R., Del Valle E.E., Lores E., Rey P.G. Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis Medicina (B Aires). 2016;76(6):343–348.
8. Sargent J.D., Stukel T.A., Kresel J., Klein R.Z. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr. 1993;123(3):393–397. Doi: 10.1016/S0022-3476(05)81738-X.
9. Tie N.U. Clinical guide to laboratory tests. / Tie N.U. [et al.]; under the general ed. Titsa N.U. M.: ENAMED-press. 2003; 942p. Russian (Тит Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. / Тит Н.У. [и др.]; под общ. ред. Тит Н.У. М.: ЭНИМЕД-пресс. 2003; 942 с.)

Поступила 26.12.2022

Принята в печать 16.06.2023

Received 26.12.2022

Accepted 16.06.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

EXPRESS ANALYSIS OF LITHOGENIC SUBSTANCES IN A SINGLE URINE PORTION NORMALIZED BY URINE CREATININE: THE DEGREE OF DIAGNOSTIC RELIABILITY

T.M. Juraha¹, A.A. Gres¹, T.S. Kuchta²,
N.A. Gres¹, A.D. Gaponenko¹

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; ²The State Scientific Institution «The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Belarus

Corresponding author: A.A. Gres – M.D., Professor of urology and nephrology department, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: n_gres@mail.ru

Objective: The aim of the study is to study the diagnostic possibilities of determining the excretion of stone-forming substances in the morning portion of urine, normalized by the level of urinary creatinine, as an express analysis of lithogenesis activity in patients with urolithiasis (UCD).

An object, materials, methods: To create reference values of the «lithogenic substance/creatinine» indicator, two cohorts were formed:

children 7–17 years old (n=364) of health group I-II (m:d=1:1,3) and adults (n=239) 18–59 years old (m:w=1:1,5) with chronic non-infectious pathology in compensated form (grade I-II hypertension, chronic gastroenteritis, food allergy). Clinical approbation of the method was performed in patients with ICD (n=441) 45,7±14,9 years and in the comparison group (n=123) 40,2±11,4 years without diagnostic signs of urological pathology and metabolic syndrome. Determination of the concentration in the urine of Ca, P, Mg, uric acid (UA), oxalates (Ox), creatinine (Cr) was performed using commercial kits «Vital-Diagnostics SPb» (Russia), «Cormay» (Poland) on an automatic clinical analyzer DIALAB (Austria). Statistical data processing was carried out using the Statistica program (version 8.0) and ROC analysis.

Results: In the study of a single morning portion of urine, the violation of its metastability was judged by the «lithogenic substance/creatinine index», which is the concentration (mmol/l) in the biosubstrate of the substances responsible for the process of lithogenesis (Ca, P, Mg, UA, Ox), normalized by creatinine urine (Cr, mmol/l) and expressed in relative units. Developed by us in the age-sex aspect (7–10; 11–17 and >17 years), its reference indicators statistically significantly (p<0,05) decrease with age, having lower values in women compared to men. During clinical approbation of the method in patients with KSD, a significant (p<0,05) excess of the median values of the «lithogenic substance / creatinine» index for Ca, Mg, Ox, UA was revealed in comparison with the corresponding indicators in the comparison group. According to the ROC-analysis using the index differentiation scale, various degrees of diagnostic reliability of the tests were obtained: «Ca/Cr» and «Ox/Cr» correspond to «acceptable information content» (DS – 72% and 71%; AUC – 0,72 and 0,73) with «extremely weak information content» of the P/Cr index (DS – 49%, AUC – 0,52).

Conclusion. As an alternative/supplement to the determination of urinary daily excretion of lithogenic substances, the method of studying the excretion of stone-forming substances (Ca, Mg, P, Ox, UA ions) normalized by urine creatinine level in a single urine portion can be recommended as an express analysis to identify the emerging lithogenic syndrome.

Key words: urolithiasis, single portion of urine, lithogenic substances, creatinine

The authors declare no conflict of interest. For citation: Juraha T.M., Gres A.A., Kuchta T.S., Gres N.A., Gaponenko A.D. Express analysis of lithogenic substances in a single urine portion normalized by urine creatinine: the degree of diagnostic reliability. Urologia. 2023;5:28–32.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.5.28-32>

Информация об авторах:

Юрага Т.М. – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; e-mail: 2652441@mail.ru

Грес А.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; e-mail: n_gres@mail.ru

Кухта Т.С. – научный сотрудник лаборатории биоинформатики ОИПИ НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь; e-mail: mailtatanakuhta@tut.by

Грес Н.А. – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник НИЛ Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; e-mail: n_gres@mail.ru
Гапоненко А.Д. – старший преподаватель кафедры урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; e-mail: dr.haponenka@gmail.com

Authors information:

Juraha T.M. – Senior fellow at the research laboratory of Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: 2652441@mail.ru

A.A. Gres – M.D.; Professor of urology and nephrology department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: n_gres@mail.ru

Kukhta T.S. – Researcher at the Bioinformatics Laboratory of the UIIP NAS of Belarus, Minsk, Belarus; e-mail: mailtatanakuhta@tut.by

Gres N.A. – Candidate of medical sciences, associate professor, docent, leading scientific member of scientific-research laboratory Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: n_gres@mail.ru

Gaponenko A.D. – Senior Lecturer, Department of Urology and Nephrology of Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus; e-mail: dr.haponenka@gmail.com

М. А. Фирсов^{1, 2}, Е. А. Безруков^{2, 3}, Д. Н. Спирин², В. С. Арутюнян⁴, П. А. Симонов¹

СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

¹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия; ² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ⁴ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.Т.С. Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Автор для связи: М. А. Фирсов — к.м.н., хирург КГБУЗ ККБ, заведующий кафедрой урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; e-mail: firisma@mail.ru

Введение. Мировая статистика отмечает ежегодное увеличение количества пациентов с терминальной стадией поражения почек, требующей заместительной почечной терапии, наилучшим методом лечения которой является трансплантация почки (ТП). Последнее десятилетие характеризуется развитием трансплантологической службы в Российской Федерации, о чем свидетельствует рост количества пациентов, которым выполнена пересадка почки. Одними из наиболее частых осложнений после ТП являются урологические осложнения (УО). Несмотря на рост качества операций, УО приводят к длительной госпитализации и серьезным негативным последствиям для пациента и могут являться причиной как потери трансплантата, так и гибели больного.

Цель исследования: оценить спектр и характер урологических осложнений после аллотрансплантации трупной почки и методы их коррекции.

Материалы и методы. Проведенный анализ результатов 209 трансплантаций почки от посмертного донора за период с 2014 по 2021 г., выполненных в красноярских центрах трансплантации, позволил выделить группу из 22 пациентов с урологическими осложнениями, также в эту группу были включены 5 пациентов, которым ТП выполнена за пределами Красноярского края.

Результаты. Наиболее часто встречаемыми осложнениями урологического характера являются стриктуры мочеточника трансплантированной почки и пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), в меньшем количестве фиксируются камни и кисты трансплантированной почки. Методы коррекции урологических осложнений основываются на основных принципах лечения в урологии. Пяти пациентам с диагностированной стриктурой уретероцистоанастомоза протяженностью менее 10 мм выполнена антеградная лазерная уретеротомия, при протяженности более 10 мм выполнялась реконструктивное вмешательство с формированием или повторного уретероцистоанастомоза или операции Боари. Развитие тотальной облитерации мочеточника в двух случаях потребовало проведения ипсилатеральной лапароскопической нефрэктомии с наложением анастомоза между собственным мочеточником и лоханкой трансплантированной почки. Формирование камней почечного трансплантата отмечено у двух пациентов, которым выполнена чрескожная нефролитотомия, трем пациентам по поводу камней мочеточника выполнена гибкая уретероскопия с контактной лазерной литотрипсией, в двух случаях ретроградно, во одном — антеградно через ранее сформированный нефростомический свищ. ПМР в сочетании с рецидивирующими атаками пиелонефрита зафиксирован у 6 пациентов — 4 пациентам проведена эндовезикальная пластика устья мочеточника с использованием объемообразующих субстанций. Двум пациентам, а также при отсутствии эффекта от эндовезикальной коррекции выполнялась реконструктивная операция с использованием собственного мочеточника и формированием уретеропиелоанастомоза с лоханкой трансплантированной почки. Кисты почечного трансплантата зафиксированы у шести пациентов, двум пациентам в связи с клинической значимостью кист проведено чрескожное дренирование кисты. Рецидивное течение кисты отмечено у одного пациента, что в последующем потребовало выполнения лапароскопического иссечения кисты. Во всех случаях достигнут положительный клинический эффект.

Заключение. Количество пациентов с урологическими заболеваниями трансплантированной почки ежегодно увеличивается вследствие увеличения общего числа ТП. Наиболее часто патологические состояния трансплантированной почки в отдаленном периоде носят урологический характер, а связанные с ними инфекционно-воспалительные осложнения являются основной причиной трансплантатэктомии. Коррекция урологических осложнений трансплантированной почки проводится по основным урологическим принципам.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, трансплантация почки, урологические осложнения

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Фирсов М.А., Безруков Е.А., Спирин Д.Н., Арутюнян В.С., Симонов П.А. Способы коррекции урологических осложнений трансплантированной почки. Собственный опыт. Урология. 2023;5:33-39.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.33-39>

Актуальность. Терминальная хроническая почечная недостаточность является актуальной проблемой в медицинской и социальной сферах жизни общества. Наилучший результат лечения больных терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) достигается трансплантацией почки. Ежегодно наблюдается рост числа пересадок почек, повышается их эффективность, организационная работа службы трансплантаций; накапливается опыт и улучшаются навыки хирургов [1]. Трансплантация почки повышает выживаемость пациентов по сравнению с другими видами заместительной почечной терапии (ЗПТ) [2].

Встречаемость урологических осложнений (УО) после трансплантации почки (ТП) составляет 3,4–11,2% [3]. Несмотря на рост качества операций, УО приводят к длительной госпитализации и серьезным негативным последствиям для пациента, а ранние и поздние УО могут служить причиной как потери трансплантата, так и гибели больного [1, 4].

При изучении общедоступного материала и научных статей медицинских специалистов урологического профиля из разных стран нами были выделены некоторые общие положения по урологическим осложнениям, имеющие наиболее широкую доказательную базу. Наиболее часто встречающимися осложнениями урологического характера являются камни почки и мочеточника, обструктивная уропатия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и кисты трансплантированной почки.

Причиной обструктивной уropатии (ОУ) пересаженной почки, как правило, является формирование стриктуры трансплантированного мочеточника. Частота встречаемости ОУ среди прочих послеоперационных осложнений урологического профиля составляет от 1 до 6,5%. Стриктура может образовываться на всем протяжении мочеточника, но чаще формируется в дистальной его части, включая уретеронеоцистоанастомоз [3]. Вероятной причиной развития этого вида осложнения является недостаточное кровоснабжение, приводящее к ишемии и последующему фиброзу стенки мочеточника [5].

Достаточно эффективными методами коррекции при непротяженных стриктурах (менее 1 см) являются малоинвазивные эндоскопические вмешательства, такие как баллонная дилатация, бужирование и временное длительное стентирование мочеточника, имеющие эффективность от 49 до 100%, и при этом результат вмешательства напрямую связан со временем после трансплантации, протяженностью и локализацией обструкции [6]. При стриктурах не более 2 см хорошие клинические результаты достигаются баллонной дилатацией и лазерной уретеротомией, однако не рекомендуется использование этих методов при рецидивном формировании стриктуры [7]. Наилучшие результаты показывают реконструктивные методы коррекции (до 81%) [8].

Протяженная облитерация или стриктура мочеточника более 2 см требуют однозначного выполнения оперативного реконструктивного вмешательства. Наиболее оптимальным в такой ситуации является формирование пиелостомно-анастомоза, но при этом возрастают риски развития пузырно-мочеточникового рефлюкса, оказывающего негативное влияние на функцию трансплантата [9]. Возможностью оперативного лечения данного патологического состояния является выполнение уретеропиелоанастомоза, который является одним из наиболее эффективных хирургических способов решения данной проблемы и более выигрышным по сравнению с пиелостомно-анастомозом, так как не вызывает осложнений, связанных с пузырно-мочеточниковым

рефлюксом (ПМР). Чаще всего этот вид оперативного вмешательства выполняется открытым способом [10].

Мочекаменная болезнь является довольно редким (менее 1%), но не менее проблематичным осложнением трансплантированной почки [3]. Она может приводить к обструкции мочевыводящих путей с развитием гидронефроза, анурии, мочевой инфекции и дисфункции трансплантата [11]. Вероятность развития нефролитиаза может быть связана с имеющимся конкрементом в почке до трансплантации, также имеют значение наличие компенсированной обструктивной уropатии, качество шва и шовного материала, присутствие инфекции и нарушений метаболизма [12]. Тем не менее часть медицинского общества считает, что возможно динамическое наблюдение при конкрементах не более 5 мм без нарушения уродинамики [13]. Последствия камней в трансплантате протекают гораздо тяжелее, чем у пациентов с собственными почками [14]. На текущий момент в лечении камней трансплантатов чаще всего используются дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДЛТ) и чрескожная перкутанная нефролитотрипсия (ЧПНЛ), значительно реже трансуретральная уретеролитотрипсия, литоэкстракция и открытые операции [11].

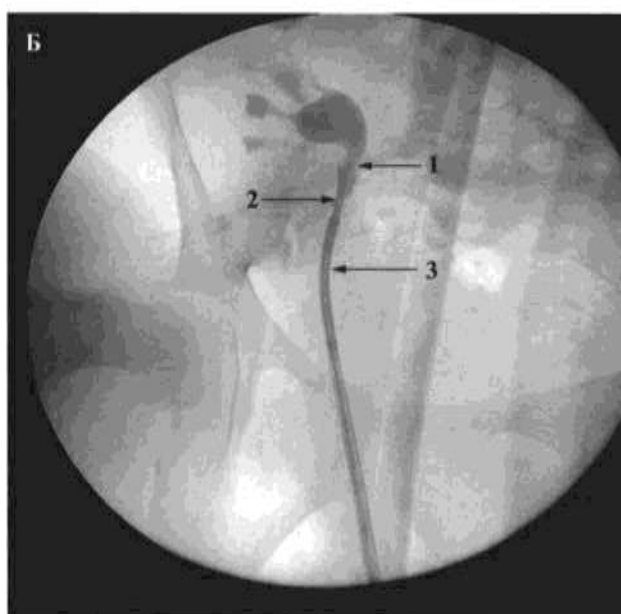
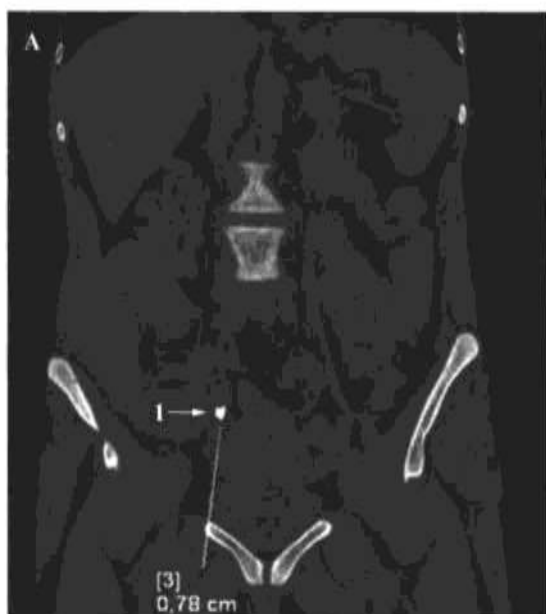
Серьезным урологическим осложнением является посттрансплантационная инфекция мочевыводящих путей (ИМП) в сочетании с ПМР, в большинстве случаев приводящим к нарушению функции почки и возврату на ЗПТ [15]. Сравнение исключительно консервативного лечения рефлюкса с консервативно-оперативным методом лечения в ряде исследований не показали преимуществ хирургического вмешательства [16]. Однако в исследовании Ayhan Dincan утверждается, что хирургическое вмешательство показывает наилучшие результаты [17].

В последнюю группу осложнений отнесены кисты почечного трансплантата. Современная тенденция к росту количества кист почек в популяции и дефицит донорских органов потребовали расширения критериев их отбора, вследствие чего все чаще используются почки, которые имеют простые кисты [18]. Большинство кист протекают бессимптомно, но увеличение размеров кисты и могут влиять на функцию трансплантата, что в последующем может потребовать выполнения хирургического вмешательства [19]. Также наличие простых кист в донорской почке может влиять на раннюю и долгосрочную функции аллотрансплантата [20]. Кроме этого возможно инфицирование кист, что может требовать выполнения пункционного дренирования, в связи с чем при обнаружении кисты на поверхности почки на этапе обработки донорского органа выполняется иссечение кист донорских почек [21, 22].

Цель исследования: оценить спектр и характер урологических осложнений после аллотрансплантации трупной почки и методы их коррекции.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов 209 трансплантаций почки от посмертного донора за период с 2014 по 2021 г., выполненных в отделениях трансплантации Красноярской краевой клинической больницы (102 трансплантации) и Сибирского научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства (СНКЦ ФМБА) (107 трансплантаций). Выделена группа из 27 пациентов с урологическими осложнениями, которым выполнена трансплантация почки в разных центрах трансплантации (22 в городе Красноярск, 5 – за пределами Красноярского края).

Результаты. Основным заболеванием среди пациентов, которым была выполнена трансплантация почки, являлся хронический гломерулонефрит 68,42% ($n=143$), в мень-



1 — камень в проекции пиелoureтерального сегмента.

2 — гибкий уретерореноскоп проведен через мочеточниковый кожный для выполнения контактной уретеролитотрипсии.

3 — мочеточниковый кожный, установленный в мочеточник трансплантированной почки.

Рис. 1. Данные рентгенологического обследования пациента с трансплантированной почкой в правую подвздошную область: А. МСКТ. Б. Рентгенографическое изображение во время ретроградной гибкой уретеролитотрипсии

шем количестве поликистоз — 7,18% ($n=15$), хронический пиелонефрит — 4,78% ($n=10$), 9 (4,31%) пациентов с диабетической нефропатией, 9 (4,31%) — с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, 6 (2,87%) с гипертонической нефропатией, по 3 (1,44%) пациента с синдромом Альпорта и ПМР. По 1 (по 0,48%) пациенту диагностированы ангиодисплазия почек, нефропатия смешанного генеза, ишемическая болезнь почек, геморрагический васкулит, стриктура уретры, IgA-нефропатия, хронический нефротический синдром неуточненной этиологии, нефросклероз, врожденный гидронефроз. Среднее количество несовпадений по HLA (Human Leukocyte Antigens, человеческий лейкоцитарный антиген) составило $4,5 \pm 0,9$. Группу реципиентов составили 113 мужчин и 95 женщин. Первичная функция трансплантированной почки зафиксирована у 75,1% ($n=157$), вторичная — у 24,9% ($n=52$). Годовая выживаемость трансплантатов составила 90,08%, 5-летняя — 83,54%.

Осложненное течение позднего посттрансплантационного периода зарегистрировано у 32,54% ($n=68$) пациентов. Наиболее значимую группу составили урологические осложнения 37,7% ($n=29$), немного реже встречались инфекционные — 27,2% ($n=21$), иммунологические — 24,7% ($n=19$), онкологические — 5,2% ($n=4$) и сосудистые — 5,2% ($n=4$). Подавляющее количество осложнений имели обратимый характер, были скорректированы консервативным или оперативным путем. Стоит отметить, что после достижения кривой обучаемости количество осложнений стало соответствовать общемировым литературным данным [23].

Потери трансплантата за 7-летний период зафиксированы у 13,4% пациентов ($n=28$). Основной причиной потери трансплантированной почки в раннем послеоперационном периоде стали иммунологические осложнения, в позднем — связанные с урологическими осложнениями инфекционно-воспалительные заболевания.

Камни трансплантированной почки и мочеточника

Камни трансплантированной почки зафиксированы у двух пациентов, которым выполнена чрескожная нефролитотомия. Одному пациенту нефролитотомия выполнена через 12 лет после трансплантации — удалены 3 конкремента до 1 см в диаметре. Второму пациенту операция проведена через 5 лет после трансплантации по поводу камня до 1,5 см в лоханке трансплантированной почки.

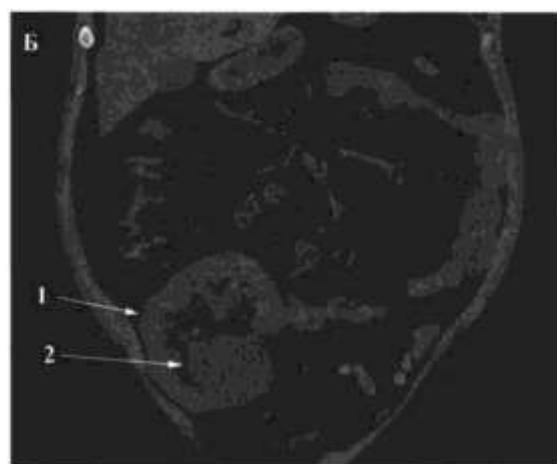
Пункция полостной системы выполнялась под ультразвуковым наведением в положении пациента на спине, с учетом расположения трансплантированного органа доступ осуществлялся в подвздошной области в безопасной зоне, принимая во внимание данные МСКТ.

Камни мочеточника трансплантированной почки диагностированы у 3 пациентов на различных сроках — от 1 до 10 мес. Одному пациенту в связи с развитием анурии предварительно потребовалось дренирование трансплантата путем пункционной нефростомии и последующим выполнением антеградной гибкой уретеролитотрипсии.

Развитие уретерогидронефроза после удаления стента мочеточника в посттрансплантационном периоде и диагностирование камня мочеточника до 10 мм зафиксированы у двух пациентов, до развития дисфункции трансплантата пациентам проведена ретроградная контактная литотрипсия (рис. 1).

Оперативные вмешательства как при антеградном, так и при ретроградном доступе завершались стентированием мочеточника трансплантированной почки, при этом период дренирования составил от 2 до 4 нед. После удаления стента нарушения уродинамики отмечено не было.

Устье мочеточника трансплантированной почки нередко располагается на боковой или переднебоковой стенке мочевого пузыря. Ход мочеточника, а также ригидность парауретеральных тканей существенно ограничивают использование ригидного уретероскопа. В связи с этим



- 1 – трансплантированная почка.
2 – киста синуса трансплантированной почки.

Рис. 2. МСКТ пациента с трансплантированной почкой в правую подвздошную область

А – в горизонтальной плоскости (аксиальный снимок), Б – во фронтальной плоскости (корональный снимок).

внедрение в практику гибкой уретеропиелоскопии расширяет возможности ретроградного доступа в трансплантированный мочеточник и почку, что может определить использование этой технологии как операцию выбора при камнях трансплантированной почки и мочеточника.

Киста трансплантированной почки

Кисты трансплантированной почки зафиксированы у шести пациентов. Размер кист варьировался от 1 до 6 см, двум пациентам потребовалось оперативное вмешатель-

во. Необходимость вмешательства определялась наличием клинических проявлений в виде формирования нарушения уродинамики, связанного с расположением кисты в проекции почечного синуса. Обоим пациентам выполнено чрескожное дренирование кисты, у одного через 2 года диагностировано рецидивное течение (рис. 2).

Наличие рецидивного кистозного образования трансплантированной почки с нарастанием дисфункции органа стало определяющим для выполнения лапароскопического иссечения кисты. Интраоперационно с целью минимизации операционной травмы при диссекции тканей был использован лапароскопический ультразвуковой датчик.

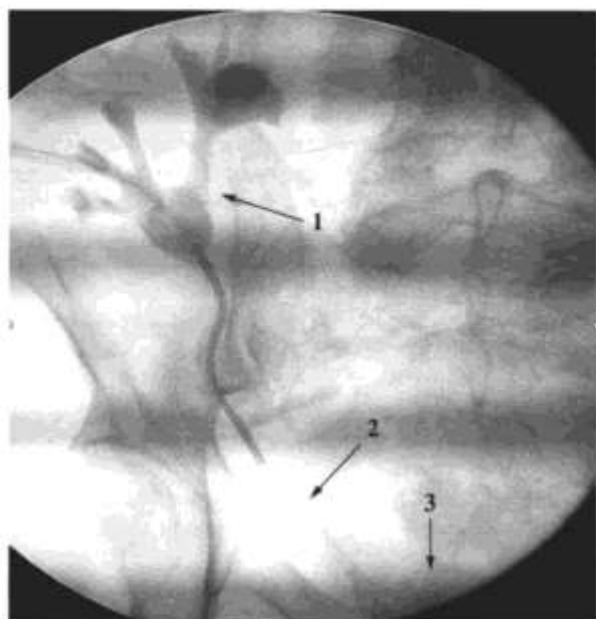
Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечено улучшение функции трансплантата в виде снижения креатинина с 164 до 137 мкмоль/л. Признаков рецидива кисты за период наблюдения 6 мес. нет. Морфологическое заключение удаленного образования расценено как простая киста почки.

Обструктивные осложнения трансплантированной почки

Обструкция трансплантированного мочеточника диагностирована у 10 пациентов. Выбор тактики лечения определялся с учетом протяженности обструкции. Предварительно всем пациентам потребовалось проведение чрескожной пункционной нефростомии с целью компенсации явлений дисфункции трансплантата сроком от 3 до 6 нед. После этого проводилась антеградная пиелография с определением протяженности стриктуры трансплантированного мочеточника. Стриктура уретероцистоанастомоза протяженностью менее 1 см зафиксирована у 5 пациентов: у 3 пациентов диагностирована обструкция до 4 см, у 2 – отмечена облитерация мочеточника на всем протяжении.

Пациентам с обструкцией уретероцистоанастомоза протяженностью менее 1 см выполнялась антеградная гибкая уретероскопия с дополнительным визуальным цистоскопическим контролем (рис. 3).

Двойной (антеградно гибким видеопиелоскопом и ретроградно цистоскопом) визуальный контроль позволял определять наиболее безопасное место для выполнения уретеротомии с использованием в трех случаях гольмиевого и тулиевого лазеров (в режиме использования 10 Гц, 10 Вт). После выполнения лазерной уретеротомии всем пациентам проводилось стентирование мочеточни-



- 1 – чашечно-лоханочная система трансплантированной в правую подвздошную область почки.
2 – суженный участок трансплантированного мочеточника (стриктура).
3 – мочевого пузыря.

Рис. 3. Антеградная гибкая уретеропиелоскопия с лазерной уретеротомией трансплантированной в правую подвздошную область почки

ка стентом № 5 или 6 № Ch длиной не более 12 см сроком на 12–14 нед.

Результат оперативного вмешательства оценивался ультразвуковым исследованием после удаления мочеточникового стента. Отсутствие нарушения уродинамики и нарастания азотемических показателей отмечено у четырех пациентов. Срок наблюдения составил от 12 до 61 месяца.

После удаления мочеточникового стента у одного пациента зафиксировано развитие гидронефроза трансплантата, что потребовало дополнительного периода дренирования мочеточника еще на 3 мес., после чего стент был удален, но отмечено нарастание гидронефроза. В связи с этим пациенту повторно проведена пункционная нефростомия. В последующем пациенту проведена реконструктивная операция – уретероцистонеостомоз.

Принимая во внимание дефицит тканей мочеточника трансплантированной почки при выполнении уретероцистонеостомоза, наиболее оптимальным вмешательством является операция Боари, которая проведена 5 пациентам (4 операции выполнены открытым доступом, 1 – лапароскопическим).

Операция проводилась на мочеточниковом стенте, период стентирования составил от 5 до 9 нед., уретральный катетер удалялся на 9-е сутки. Послеоперационных осложнений более 2-й категории по Clavien–Dindo у пациентов зафиксировано не было. После удаления мочеточникового стента проведен ультразвуковой динамический контроль, у всех пациентов отмечено восстановление уродинамики и сохранение функции трансплантированной почки (период наблюдения от 12 мес. до 7 лет).

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

По данным ранее проведенных исследований доказана важная роль инфравезикальной обструкции и дисфункции мочевого пузыря по типу гипертонии или гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) в развитии пузырно-мочеточникового рефлюкса в трансплантированную почку [24] (рис. 4). Инфравезикальная обструкция была исключена у всех пациентов. Диагностированный ПМР отмечен у 10 пациентов, всем было проведено комплексное уродинамическое исследование. Признаки ГАМП выявлены у семи пациентов, четверем на фоне консервативной терапии М-холинолитиками отмечен положительный эффект и в последующем обострений пиелонефрита отмечено не было. Тем не менее в шести случаях потребовалась коррекция в связи с прогрессирующей дисфункцией трансплантированной почки и сохраняющимися обострениями пиелонефрита, при этом всем пациентам с ГАМП продолжена терапия М-холинолитиками. Четверем пациентам из шести при трансплантации был выполнен прямой уретероцистонеостомоз, двум – с антирефлюксным компонентом в модификации по Лич Грегуару.

Определяющим фактором для коррекции ПМР в трансплантированную почку является наличие рецидивирующих атак пиелонефрита с прогрессивным развитием дисфункции трансплантата. Четверем пациентам проведена эндовезикальная пластика устья мочеточника с использованием объемообразующих субстанций, в нашем случае использовался Vantris в зависимости от размеров устья. Так, при смыкающемся устье пластика проводилась по методике STING, количество вводимого раствора составляло 1–2 мл, при зияющем устье, но не более 5 мм объем составлял 3–4 мл, коррекция проводилась по комбинированной методике HIT+STING. Операция выполнялась под внутривенным наркозом с предварительным стентированием мочеточника на 2–3 нед. После удаления мочеточникового стента

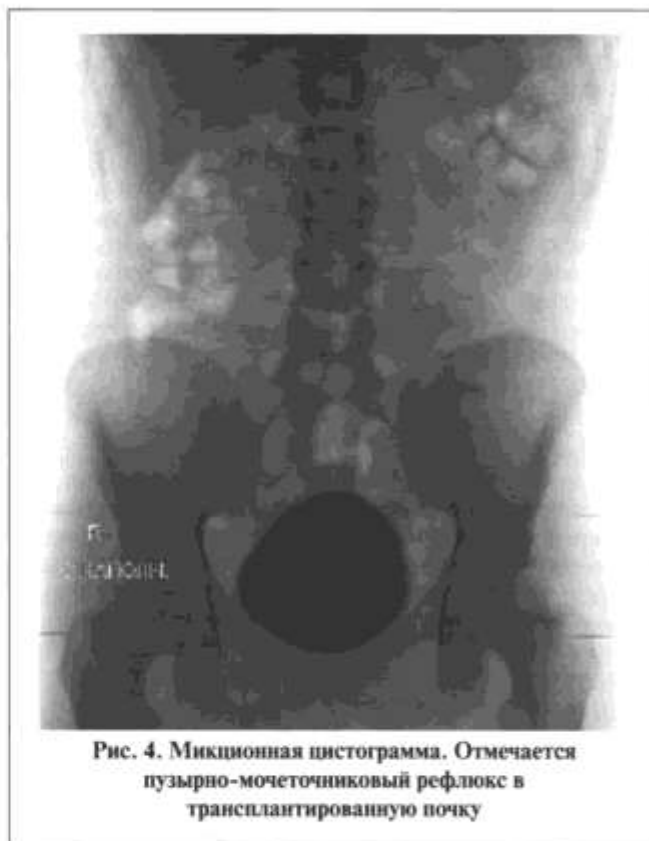


Рис. 4. Микционная цистограмма. Отмечается пузырно-мочеточниковый рефлюкс в трансплантированную почку

уродинамика оценивалась ультразвуковым исследованием. Отсутствие рефлюкса и рецидивирующего пиелонефрита отмечено у четырех пациентов, у двух пациентов клинический эффект не достигнут.

Отсутствие эффекта от эндовезикальной коррекции устья трансплантированного мочеточника, а также размер устья более 5 мм и развитие уретерогидронефроза определили необходимость выполнения реконструктивной операции.

Использование собственного мочеточника при протяженной облитерации трансплантированного мочеточника и при неэффективности эндовезикальной коррекции ПМР

Решение проблемы протяженной стриктуры мочеточника трансплантированной почки более 4 см является непростой клинической задачей. Наличие нефункционирующих почек у подавляющего числа пациентов с трансплантацией является определяющим для решения. Использование собственного мочеточника на ипсилатеральной стороне от трансплантата, по нашему мнению, является наиболее оптимальной тактикой. Двум пациентам с облитерацией всего трансплантированного мочеточника и трем пациентам с ПМР проведена хирургическая коррекция патологии с использованием нативного (собственного) мочеточника. Внедрение лапароскопического доступа в хирургическую практику существенно расширяет возможности этого оперативного вмешательства в связи с минимизацией хирургической травмы.

Для формирования анастомоза между собственным (нативным) мочеточником и лоханкой трансплантированной почки требуется предварительный этап в виде выполнения ипсилатеральной лапароскопической нефрэктомии, после чего нативный мочеточник выделяется по возможности до нижней трети.

Формирование перитрансплантатной инфильтрации, сложность анатомического ориентирования делают этап диссекции и выделения лоханки трансплантированной

почки наиболее трудоемким и сложным, после которого выполняется уретеропиелоанастомоз нативного мочеточника с лоханкой трансплантированной почки на мочеточниковом стенте.

Период стентирования мочеточника составил 23–28 дней, уретральный катетер после операции был удален на 6-е сутки, дренаж из брюшной полости на 2-е. Течение послеоперационного периода протекало у всех пациентов без осложнений. После удаления мочеточникового стента проводилось ультразвуковое исследование, по результатам которого у всех пациентов не зафиксировано нарушений уродинамики; выделительная функция трансплантата удовлетворительная. Эпизодов рефлюкс-пиелонефритов не отмечено, период наблюдения составил от 13 до 48 месяцев.

Заключение. Наиболее частая проблема позднего послеоперационного периода пациентов с трансплантацией почки носит урологический характер и связанные с ним инфекционно-воспалительные осложнения, приводящие к утрате функции трансплантата. Неизбежное увеличение количества пациентов с урологическими осложнениями трансплантата объясняется увеличением естественной популяции трансплантированных пациентов. Своевременная диагностика урологического заболевания трансплантированной почки позволяет в подавляющем количестве случаев выполнять хирургическую коррекцию с достижением хорошего клинического результата, при этом методы коррекции проводятся по основным урологическим принципам.

Наличие клинически значимых конкрементов в мочевыводящих путях трансплантированной почки является показанием к проведению чрескожного или ретроградного эндоскопического вмешательства. По нашему мнению, наиболее оптимальным является использование ретроградного доступа с использованием гибкого уретерореноскопа, использование которого позволяет минимизировать риски послеоперационных осложнений.

Лечение обструктивных осложнений трансплантированной почки является сложной задачей, при этом эффективность эндоурологического хирургического вмешательства при стриктурах уретеропиелоанастомоза протяженностью до 1 см достигает 75%. Реконструктивно-восстановительные операции обладают хорошими клиническими результатами при любой протяженности обструкции мочеточника. Однако они требуют достаточно высокой квалификации хирурга вследствие сложности топографо-анатомического ориентирования и диссекции в измененных перитрансплантных тканях. Внедрение лапароскопического доступа при этих операциях существенно снижает операционную агрессию и связанное с ней количество осложнений. Использование собственного мочеточника для выполнения реконструктивных операций является оптимальным при протяженных стриктурах мочеточника трансплантата, а также при некорригируемом ПМР в трансплантированную почку при исключении ГАМП и инфравезикальной обструкции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gautier S.V. Transplantation of the 21st century: High technologies in medicine and innovations in biomedical science. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2017;19(3):10–32. Russian (Готье С.В. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(3):10–32). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-3-10-32>
- Kramer A., Boenink R., Noordzij M., Bosdriesz J.R., Stel V.S., Beltrán P. et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. Clin Kidney J. 2020;13(4):693–709. Doi: 10.1093/ckj/sfaa048.
- Branchereau J., Karam G. Management of Urologic Complications of Renal Transplantation. Eur Urol. Supplements. 2016;15(9):408–414.
- Arutyunyan V.S., Keosyan A.V., Firsov M.A., Evdokimov D.P., Tsokaev M.R., Amelchugova O.S., Lukicheva E.V. Cadaveric kidney allotransplantation at Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2021;23(2):41–51. Russian (Арутюнян В.С., Кеосьян А.В., Фирсов М.А., Евдокимов Д.П., Цокаев М.Р., Амелчугова О.С., Лукичева Э.В. Опыт аллотрансплантации трупной почки в Красноярской краевой клинической больнице. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(2):41–51). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-2-41-51>
- Hsiao H.L., Li C.C., Chang T.H., Wu W.J., Chou Y.H., Shen J.T., Jang M.Y., Huang C.H. Treatment of transplant ureteral stricture with Acucise endoureterotomy: case report and literature review. Kaohsiung J Med Sci. 2007;23(5):259–64. doi: 10.1016/S1607-551X(09)70407-3.
- Schondorf D., Meierhans-Ruf S., Kiss B., Giannarini G., Thalmann G.N., Studer U.E. Ureteroileal strictures after urinary diversion with an ileal segment—is there a place for endourological treatment at all? J Urol. 2013;190(2):585–590. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.039.
- Lucas J.W., Ghiraldi E., Ellis J., Friedlander J.I. Endoscopic Management of Ureteral Strictures: an Update. Current Urology Reports. 2018;19(4):24. doi: 10.1007/s11934-018-0773-4.
- Arpali E., Al-Qaoud T., Martinez E., Redfield R.R. III, Levenson G.E., Kaufman D.B. Impact of ureteral stricture and treatment choice on long-term graft survival in kidney transplantation. Am J Transplant. 2018;18(8):1977–1985. doi: 10.1111/ajt.14696.
- Perlin D.V., Darenkov S.P., Petrova M.V., Anashkin V.A., Okhobotov D.A., Aleksandrov I.V. Use of pyelo-cystic anastomosis in ureteral obliteration after kidney transplantation. Urologia. 2003;1:41–43. Russian (Перлин Д.В., Даренков С.П., Петрова М.В., Анашкин В.А., Охоботов Д.А., Александров И.В. Применение пиелостистоанастомоза при облитерации мочеточника после трансплантации почки. Урология. 2003;1:41–43).
- Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Grigor'ev A.A., Iarovo S.K. Treatment of ureteral vast obliteration after kidney transplantation. Urologia. 2004;(1):63–65. Russian (Перлин Д.В., Александров И.В., Григорьев А.А., Яровой С.К. Лечение протяженных облитераций после трансплантации почки. Урология. 2004;1:63–65).
- Morozov N.V., Trushkin R.N., Lubennikov A.E., Sokolov A.A. Methods of treatment of transplanted kidney nephrolithiasis. Moscow surgical journal. 2015;2(42):26–30. Russian (Морозов Н.В., Трушкин Р.Н., Лубеников А.Е., Соколов А.А. Методы лечения нефролитиаза трансплантированной почки. Московский хирургический журнал. 2015;2(42):26–30).
- Kehinde E.O., Ali Y., Al-Hunayan A., Al-Awadi K.A., Mahmoud A.H. Complications associated with using nonabsorbable sutures for ureteroneocystostomy in renal transplant operations. Transplant Proc. 2000;32(7):1917–1918. Doi: 10.1016/S0041-1345(00)01491-3.
- Poullain J., Devevey J.M., Mousson C., Michel F. Management of lithiasis of kidney transplant. Prog. Urol. 2010;20(2):138–143.
- Strang A.M., Lockhart M.E., Amling C.L., Kolettis P.N., Burns J.R. Living renal donor allograft lithiasis: a review of stone related morbidity in donors and recipients. J. Urol. 2008;179(3):832–836.
- Dupont P.J., Psimenou E., Lord R. et al. Late Recurrent Urinary Tract Infections May Produce Renal Allograft Scarring Even in the Absence of Symptoms or Vesicoureteric Reflux. Transplantation. 2007;84:351–355.
- Hodson E.M., Wheeler D.M., Vimalachandra D., Smith G.H., Craig J.C. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD001532. doi: 10.1002/14651858.CD001532.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2011;(6):CD001532.
- Dinckan A., Aliosmanoglu I., Kocak H., Gunseren F., Mesci A., Ertug Z., Yucel S., Suleymanlar G., Gurkan A. Surgical correction of vesico-ureteric reflux for recurrent febrile urinary tract infections after kidney transplantation. BJU Int. 2013;112(4):E366–71. Doi: 10.1111/bju.12016. Epub 2013 Feb 27.
- Lentine K.L., Kasiske B.L., Levey A.S., Adams P.L., Alberú J., Bakr M.A., Gallon L., Garvey C.A., Guleria S., Li P.K., Segev D.L., Taler S.J., Tanabe K., Wright L., Zeier M.G., Cheung M., Garg A.X. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation. 2017 Aug;101(8S Suppl 1):S1–S109. Doi: 10.1097/TP.0000000000001769.
- Terada N., Arai Y., Kinukawa N., Terai A. The 10-year natural history of simple renal cysts. Urology. 2008;71(1):7–11. Doi: 10.1016/j.urology.2007.07.075.
- Qiu W., Jiang Y., Wu J., Huang H., Xie W., Xie X., Chen J., Peng W. Simple Cysts in Donor Kidney Contribute to Reduced Allograft Function. Am J Nephrol. 2017;45(1):82–88. Doi: 10.1159/000453078. Epub 2016 Dec 2.
- Ramos de Freitas G.R., Benjamins S., Gonçalves P.D., Caselli de Azevedo M.L., Reis da Silva Filho E., Medina-Pestana J.O., Pol R.A., Reis T. Kidney

Allograft Cyst Infection. *Kidney Int Rep.* 2020;5(7):1114-1117. Doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.013.

22. Grotmeyer D., Voiculescu A., Iskandar F., et al. Renal Cysts in Living Donor Kidney Transplantation: Long-Term Follow-up in 25 Patients. *Transplantation Proceedings.* 2009;41(10):4047-4051.
23. Buttigieg J., Agius-Anastasi A., Sharma A., Halawa A. Early urological complications after kidney transplantation: An overview. *World J Transplant.* 2018;8(5):142-149. Doi: 10.5500/wjt.v8.i5.142.
24. Enikeev M.E., Belorussov O.S., Gadzhieva Z.K. Study of the urodynamics of the lower urinary tract during kidney transplantation. *Transplantology and artificial organs.* 2000;1. Russian (Еникеев М.Э., Белорусов О.С., Гаджиева З.К. Исследование уродинамики нижних мочевых путей при трансплантации почки. *Трансплантология и искусственные органы.* 2000;1).

Поступила 30.12.2022

Принята в печать 16.06.2023

Received 30.12.2022

Accepted 16.06.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

MANAGEMENT OF UROLOGIC COMPLICATIONS OF THE TRANSPLANTED KIDNEY. PERSONAL EXPERIENCE

M.A. Firsov^{1,2}, E.A. Bezrukov^{2,3}, D.N. Spirin²,
V.S. Arutiunian⁴, P.A. Simonov¹

¹ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; ² Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; ⁴ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Corresponding author: M.A. Firsov – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Hospital, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; e-mail: firsma@mail.ru

Introduction. Global statistics points out an annual rise in the number of patients with end-stage kidney disease requiring renal replacement therapy, the best treatment method for which is kidney transplantation (KT). The last decade has been characterized by the development of the transplant service in the Russian Federation, as evidenced by the growing number of patients who underwent KT. One of the most frequent complications after a kidney transplant are urological complications (UC). Despite the growth of the quality of operations, UC lead to prolonged hospitalization and serious adverse health outcomes for the patient and could be the cause of both graft loss and death of the patient.

Objective. To assess the range and nature of urological complications after allotransplantation of the cadaver kidney and methods of their correction.

Materials and methods. The analysis of the outcomes of 209 kidney transplantations, performed in the Krasnoyarsk transplant centers, from a deceased donor for the period from 2014 to 2021 allowed to distinguish a group of 22 patients with urological complications, this group also included 5 patients who underwent KT outside the Krasnoyarsk Territory.

Results. The most frequently encountered UC are ureteral strictures of the transplanted kidney and vesico-ureteral reflux (VUR), stones and cysts of the transplanted kidney are recorded in a smaller number. Methods for correcting UC are based on the main principles of treatment in urology. 5 patients with a diagnosed uretero-cysto-anastomosis stricture less than 10 mm in length underwent antegrade laser ureterotomy, with a length of more than 10 mm, a reconstructive intervention with the formation of either a repeated uretero-cysto-anastomosis or neocystostomy was performed. The development of total ureteral obliteration in 2 cases required an ipsilateral laparoscopic nephrectomy applying an anastomosis between the proper ureter and the pelvis of the transplanted kidney. The formation of stones of the transplanted kidney was observed in 2 patients who underwent percutaneous nephrolitholapaxy, for ureteral

stones observed in 3 patients flexible ureteroscopy with contact laser lithotripsy was performed, retrograde in 2 cases, and antegrade through a previously formed nephrostomy fistula in one case. VUR in combination with recurrent attacks of pyelonephritis was observed in 6 patients - 4 patients underwent endovesical plasty of the ureteral stoma using volume-forming substances. 2 patients, as well as in the absence of the effect of endovesical correction, underwent reconstructive surgery using their own ureter and the formation of ureteropyeloanastomosis with the pelvis of the transplanted kidney. Renal transplant cysts were recorded in 6 patients, 2 patients underwent percutaneous drainage of the cyst due to the clinical relevance of the cysts. Recurrent course of the cyst was noted in 1 patient, which subsequently required laparoscopic excision of the cyst. In all cases, a positive clinical effect was achieved.

Conclusion. The number of patients with urological pathology of the transplanted kidney increases annually due to the increase in the total number of KT. Most often, pathological states of a transplanted kidney in the long-term period are of a urological nature, and the infectious and inflammatory complications associated with them are the main reason for transplant removal. Correction of UC of a transplanted kidney is carried out according to the basic urological principles.

Keywords: kidney transplantation, chronic kidney disease, urological complications

The authors declare no conflict of interest. For citation: Firsov M.A., Bezrukov E.A., Spirin D.N., Arutiunian V.S., Simonov P.A. Management of urologic complications of the transplanted kidney. Personal experience. Urologia. 2023;5:33-39.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.33-39>

Информация об авторах:

Фирсов М.А. — к.м.н., хирург КГБУЗ «Краевая клиническая больница, заведующий кафедрой урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; e-mail: firsma@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0887-0081

Безруков Е.А. — д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии и сексологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», профессор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: eabezrukov@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2746-5962

Спирин Д.Н. — студент ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; e-mail: manakodidim@mail.ru

Арутюнян В.С. — врач-ординатор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», Москва, Россия; e-mail: ar_vagan@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4197-2933

Симонов П.А. — врач-уролог КГБУЗ «Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия; e-mail: wildsnejok@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9114-3052

Authors Information:

Firsov M.A. — Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Hospital, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; e-mail: firsma@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0887-0081

Bezrukov E.A. — D. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: eabezrukov@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2746-5962

Spirin D.N. — Student, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; e-mail: manakodidim@mail.ru

Arutiunian V.S. — Medical Resident, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia; e-mail: ar_vagan@mail.ru ORCID: 0000-0003-4197-2933

Simonov P.A. — urologist, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; e-mail: wildsnejok@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9114-3052

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия;

² ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул», Барнаул, Россия

Автор для связи: Д. В. Борисенко — врач-уролог ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул», Барнаул, Россия; e-mail: borisenkodmitry093@gmail.com

Цель исследования: оценить влияние базисной терапии ХАП/СХТБ/хронического простатита категории IIIA в сочетании с эффектом гиперкапнической гипоксии на параметры спермограммы, а также охарактеризовать изменения в системе гемодинамических и микроциркуляторных свойств простаты.

Материалы и методы. В исследование включены 30 мужчин с отсутствием зачатия в браке на фоне хронического абактериального простатита категории IIIA. В зависимости от лечения пациенты были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы получали исключительно базисную лекарственную терапию, во 2-й группе в дополнение к лекарственным средствам проводились дыхательные тренировки с эффектом гиперкапнической гипоксии. Анализировались основные параметры спермограммы (концентрация, прогрессивная подвижность сперматозоидов, их морфология, индекс фрагментации ДНК), микроциркуляторные особенности в зоне проекции предстательной железы при помощи лазерного анализатора ЛАКК-2, а также гемодинамические параметры зоны простаты на основе данных доплерографического исследования. Вышеуказанный объем исследований выполнялся до лечения и через 90 дней после окончания лечения с последующей статистической обработкой числовых показателей.

Результаты. Изменение величин параметров спермограммы, показателей микроциркуляции и гемодинамики по медиане до и после лечения в 1-й и 2-й группах выглядело следующим образом: концентрация сперматозоидов — 3 млн/мл против 12 млн/мл ($p=0,021$), прогрессивная подвижность — 3% против 15% ($p=0,03$), нормальная морфология — 0,5% против 2% ($p=0,04$), фрагментация ДНК сперматозоидов — 0,5% против 13% ($p=0,001$), средний поток крови — 1,16 перф. ед. против 3,44 перф. ед. ($p<0,001$), индекс эффективности микроциркуляции — 0,17 у.е. против 0,64 у.е. ($p<0,001$), показатель шунтирования — 0,25 у.е. против 0,52 у.е. ($p<0,001$), пиковая систолическая скорость кровотока — 0,8 см/с против 3,62 см/с ($p<0,001$), индекс резистентности — 0,08 у.е. против 0,12 у.е. ($p<0,001$).

Заключение. Базисное медикаментозное лечение ХАП/СХТБ/хронического простатита категории IIIA в сочетании с эффектом гиперкапнической гипоксии способно не только положительно влиять на клиническое течение хронического абактериального простатита, но и значимо улучшать фертильные свойства эякулята посредством коррекции микроциркуляторной и гемодинамической недостаточности.

Ключевые слова: ХАП/СХТБ, мужское бесплодие, патоспермия, гиперкапническая гипоксия, карбоник

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Неймарк Б.А., Борисенко Д.В., Неймарк А.И., Ноздрачев Н.А. Коррекция нарушения фертильности у больных хроническим абактериальным простатитом под влиянием гиперкапнической гипоксии. Урология. 2023;5:40-47.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.40-47>

Введение. Одним из частых встречающихся заболеваний в практике врача-уролога, которое требует персонализированного подхода к тактике лечения, является хронический простатит (ХП) категории III/синдром хронической тазовой боли (СХТБ). В соответствии с классификацией 1995 г. Национального института здравоохранения (НИН) США III категория простатита обозначается как хронический абактериальный простатит (ХАП)/СХТБ и подразделяется на две подкатегории: IIIA (воспалительная форма) и IIIB (невоспалительная форма). Сложность в ведении пациентов с ХАП/СХТБ обусловлена несколькими причинами: неясной этиологией, отсутствием единых критериев диагностики и терапии [1–4].

В современных клинических рекомендациях ХАП/СХТБ не входит в перечень причин мужского бесплодия, однако

совокупные данные показывают, что у пациентов с ХАП/СХТБ регистрируются неоднозначные результаты спермограммы. В одних исследованиях не удалось выявить существенные различия основных параметров спермограммы при ХАП/СХТБ [5, 6]. В то же время недавно проведенные мета-анализы обнаружили более низкие концентрации сперматозоидов у пациентов с ХАП/СХТБ [7, 8].

Наиболее изученные причины ХАП/СХТБ объединены в ведущее патогенетическое звено нарушения микроциркуляции в предстательной железе (ПЖ), которое возникает в сосудистом русле органов малого таза [9]. У ряда больных в развитии ХАП/СХТБ существенную роль играют врожденные особенности кровоснабжения. Наличие множества сообщающихся венозных сосудистых анастомозов между венами ПЖ и венозной системой органов малого таза при-

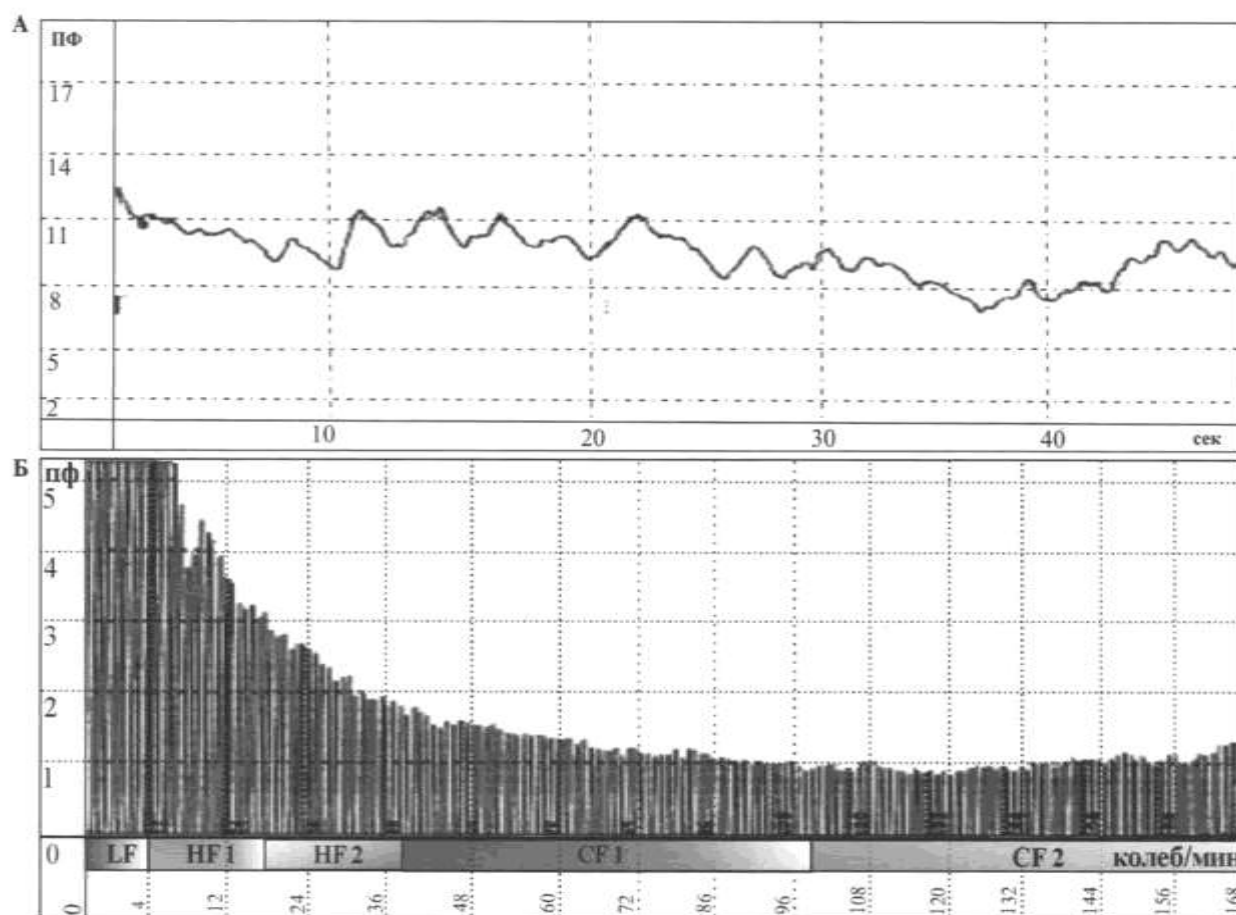


Рис. 1. Лазерная флоуметрия зоны проекции предстательной железы здорового мужчины
А – ЛДФ-грамма. Б – амплитудно-частотная гистограмма.

водит к застойным явлениям, а недостаточность притока артериальной крови к ПЖ значимо усугубляет клиническое течение ХАП/СХТБ, что в свою очередь оказывает отрицательное воздействие на сперматогенез [10, 11].

Поскольку мужской фактор обуславливает до 50 % случаев бесплодия, состояние фертильности при ХАП является важным предметом изучения и не менее важен поиск перспективных методов лечения.

Цель исследования: оценить влияние базисной терапии ХАП/СХТБ/хронический простатит категории IIIA в сочетании с эффектом гиперкапнической гипоксии на параметры спермограммы, а также охарактеризовать гемодинамические и микроциркуляторные изменения в ПЖ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов мужского пола в возрасте от 25 до 45 лет с жалобами на трудности в достижении беременности в браке в течение 1 года и более.

Для диагностики ХАП/СХТБ использовали опросник NIH-CPSI. В диагностический комплекс входили пальцевое ректальное исследование, микроскопический и бактериологический анализ секрета простаты, бактериологический посев и ПЦР-исследование эякулята на наличие инфекционных возбудителей воспалительного процесса, ультразвуковое исследование предстательной железы и органов мошонки.

Критерии включения: пациенты с жалобами на отсутствие зачатия в браке в течение 1 года и более; клиническая симптоматика ХАП/СХТБ (средневыраженные и тяжелые симптомы по данным анкетирования NIH-CPSI (более 10

баллов по доменам «боль» и «мочепускание»); болезненность ПЖ по данным пальцевого ректального исследования; отсутствие инфекционного агента по данным бактериологического исследования секрета ПЖ на стандартных питательных средах; наличие воспалительных изменений по данным микроскопического исследования секрета ПЖ (более 10–15 лейкоцитов в поле зрения при 100-кратном увеличении); отрицательный ПЦР-анализ эякулята на клинически значимые ИППП (*Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*).

Критерии исключения: хронические заболевания в стадии обострения; миофасциальный синдром, нейропатия полового нерва и другие неврологические причины, связанные с возникновением СХТБ; онкологические заболевания; постоянный прием любых лекарственных препаратов; наличие вирусов гепатита В и С, ВИЧ; гормональный дисбаланс, связанный с изменениями показателей тестостерона, ЛГ, ФСГ, пролактина, гормонов щитовидной железы; варикоцеле; женский фактор бесплодия.

В качестве контроля использовались данные 15 здоровых мужчин, не имевших нарушений фертильности и признаков ХАП/СХТБ.

Анализ параметров спермограммы осуществлялся путем общеклинического исследования эякулята по стандартам ВОЗ-2010. Использовали диагностический набор «Spermastain» для окрашивания сперматозоидов с последующей возможностью дифференцировки морфологически нормальных и ненормальных спермальных клеток. Нормативы

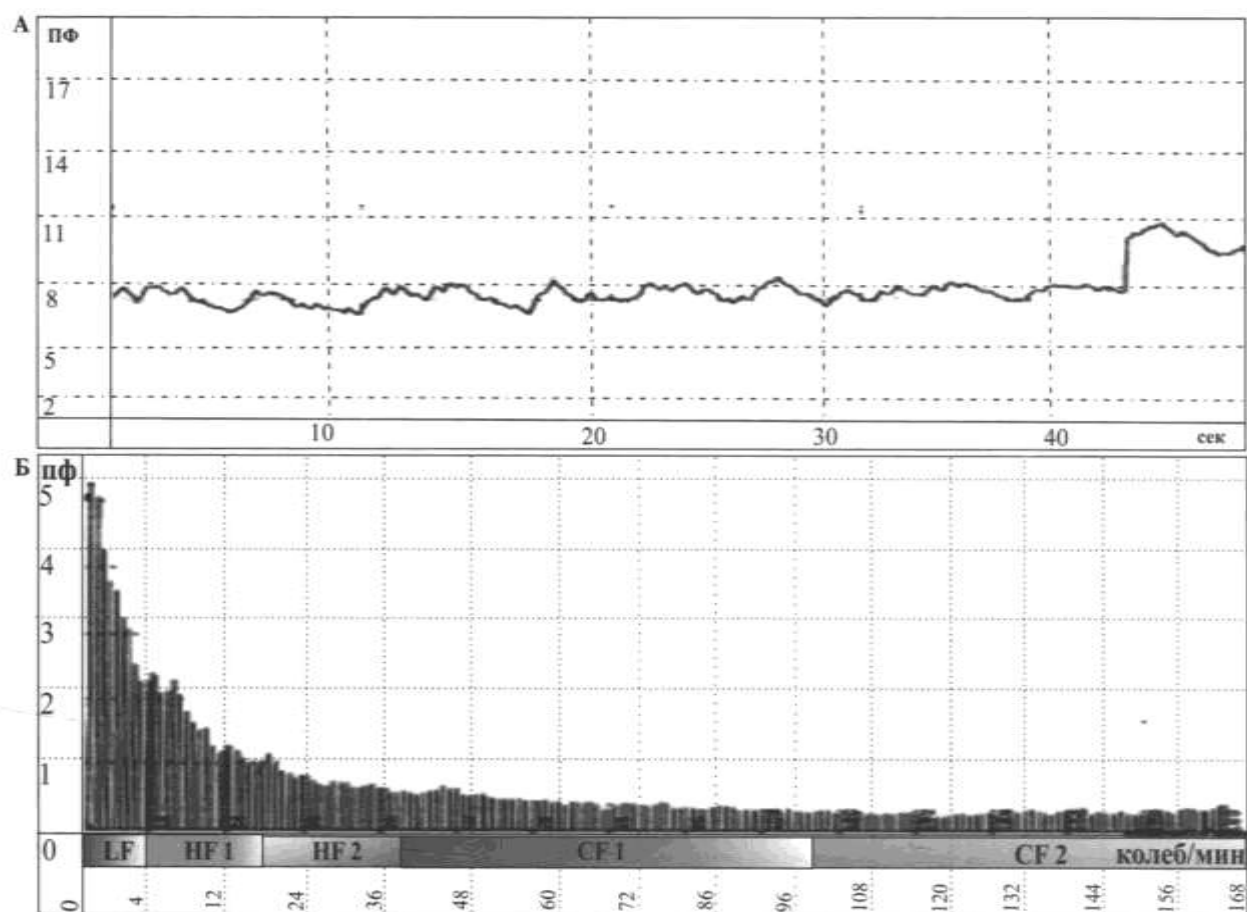


Рис. 2. Лазерная флоуметрия зоны проекции предстательной железы больного ХАП
А – ЛДФ-грамма. Б – амплитудно-частотная гистограмма.

морфологии оценивали по Крюгеру (4%). Определение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов было основано на принципе хроматиновой дисперсии (SCD-test) при помощи тест-набора «HALOSPERM» (HALOTECH DNA S.L., Испания).

Оценку микроциркуляторных свойств осуществляли при помощи накожной записи ЛДФ-граммы в области промежности в зоне проекции ПЖ. Поскольку анатомическое расположение ПЖ не позволяет проводить непосредственное измерение микроциркуляторных показателей, ряд авторов предлагает использовать метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) для накожной регистрации кровотока в зоне проекции ПЖ, исходя из представления о том, что состояние микроциркуляции в этой зоне отражает соответствующие процессы в органе [1, 3].

Накожный датчик аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия) располагали в точке между мошонкой и задним проходом по срединной линии и регистрировали особенности микроциркуляции [12, 13]. При обработке ЛДФ-грамм с использованием программного обеспечения определяли средний поток крови (М, перф.е.), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ, у.е.) и показатель шунтирования (ПШ, у.е.). М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряемое в перфузионных единицах (рис. 1, 2). Изменение М (увеличение или уменьшение) характеризует соответственно повышение или снижение перфузии. Немаловажным показателем служит ИЭМ, который определяется как соотношение активного и пассивно-

го механизмов регуляции кровотока и отражает поступление кислорода и питательных веществ в ткани. Вычисляют ИЭМ по формуле: $ИЭМ = A_{max}LF/A_{max}CF + A_{max}HF$,

где A_{max} – максимальная амплитуда; LF – низкочастотные колебания кровотока; CF – пульсовые волны; HF – высокочастотные колебания кровотока.

Показатель шунтирования – соотношение миогенного и нейрогенного тонусов – отражает степень шунтирования кровотока и ишемию ткани [12, 13].

Исследование гемодинамики ПЖ осуществляли при помощи ультразвуковой доплерографии в импульсно-волновом режиме. При динамическом исследовании в режиме цветного сканирования выбирали сосуд с оптимальными визуальными параметрами, которые позволяли определить этот сосуд как один из магистральных и произвести запись доплеровского спектра с качеством, пригодным для анализа. Такими параметрами служили крупный диаметр сосуда (в среднем $0,072 \pm 0,004$ см), наличие в проксимальном его отделе более мелких ветвей, отсутствие извитости сосуда и расположение его под острым углом (менее 70°) к оси сканирования. В качестве критериев оценки особенностей ультразвуковой доплеровской гемодинамики были выбраны линейная систолическая скорость (V_p , см/с) и индекс резистентности (RI, у.е.) [14].

Распределенные на 2 группы по 15 человек пациенты получали одинаковую лекарственную терапию, направленную на купирование воспалительного процесса и нивелирование дизурической и болевой симптоматики. В качестве средства для нормализации мочеиспускания был выбран

Таблица 1
Динамика основных показателей спермограммы и уровня фрагментации ДНК сперматозоидов
на фоне проводимого лечения

Показатель	Период наблюдения	1-я группа	2-я группа	Статистическая значимость различий между группами (Mann-Whitney U-test) p^{1-2}	Статистическая значимость различий внутри групп (Wilcoxon signed-rank test)	
					p^1	p^2
Концентрация, млн/мл	До лечения	14 (9,5-17)	12 (10,5-17,5)	0,77	0,001	0,002
	Через 90 дней	17 (15,5-21)	25 (18-30)	0,021		
Прогрессивная подвижность, %	До лечения	25 (16,5-29,5)	22 (15-25)	0,46	0,003	0,001
	Через 90 дней	28 (22-32,5)	37 (32,5-43)	0,03		
Морфология, %	До лечения	2 (1,75-2,5)	2,5 (2-3,75)	0,87	0,058	0,006
	Через 90 дней	2,5 (2-3,75)	4,5 (3,5-5,5)	0,04		
Фрагментация ДНК, %	До лечения	17 (11,5-23)	20 (15-24,5)	0,96	0,84	0,001
	Через 90 дней	16,5 (11,5-23)	7 (5,75-12)	0,001		

Примечание. Статистическая значимость различий: p^{1-2} – между 1-й и 2-й группами; p^1 – до и после лечения в 1-й группе; p^2 – до и после лечения во 2-й группе.

препарат альфузозин по 10 мг 1 раз в день, курс – 30 дней. На фоне приема данного препарата не развивается ретроградная эякуляция, что определяет его как лекарственное средство выбора для пациентов, реализующих свою репродуктивную функцию. В качестве обезболивающего использовали ректальные свечи с диклофенаком по 100 мг 1 раз в день. С учетом возможного негативного влияния НПВС на сперматогенез [15] курс лечения не превышал 5–7 дней. При выраженном болевом синдроме допускался ситуационный прием НПВС. Всем пациентам был назначен длительный (28 дней) прием антибактериального препарата левофлоксацина по 500 мг 1 раз в день. Для коррекции параметров сперматогенеза использовали препараты L-карнитина по 2000 мг в сутки и α -липоевой кислоты по 600 мг/сут. Дополнительно назначали «Селцинк Плюс» по 1 таблетке 1 раз в день. Курс лечения составил 3 мес. с дальнейшей перспективой продолжить прием лекарственных средств до 6 мес.

В дополнение к вышеуказанной терапии пациенты 2-й группы выполняли дыхательные упражнения при помощи аппарата «Карбоник». Суть метода заключается в создании гиперкапнической гипоксии путем повышения парциального давления CO_2 и снижения давления O_2 во вдыхаемом воздухе. В этих условиях происходит стимуляция микроангиогенеза в органах и тканях, а следовательно, активизация

микроциркуляции [16]. Дыхательные тренировки проводились в течение 3 мес. 4 раза в неделю. Продолжительность одного сеанса – 20 мин.

Через 90 дней всем пациентам, которые были включены в выборку, выполнялись контрольные обследования. С целью оценки динамики клинко-лабораторного течения ХАП проводилось анкетирование NIH-CPSI и микроскопия секрета простаты. Изменение в репродуктивной функции оценивалось по данным спермограммы с определением уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Контрольный анализ микроциркуляторных и гемодинамических показателей предстательной железы осуществлялся при помощи лазерной флоуметрии и ультразвуковой доплерографии.

Статистическую обработку данных выполняли в программах IBM SPSS Statistics, 23 и Excel, 2007 for Windows с определением медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Межгрупповые различия оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни, различия в рамках группы до и после лечения – W-критерия Вилкоксона. Для исследования связей качественных признаков использовался критерий χ^2 .

Результаты. Степень выраженности симптомов ХАП, по результатам опросника NIH-CPSI в обеих группах, выглядела следующим образом. На контрольном осмотре через 30 дней большинство пациентов отмечали положительную

Таблица 2
Показатели микроциркуляции в проекции предстательной железы

Показатель	Контроль	Период наблюдения	1-я группа	2-я группа	Статистическая значимость различий между группами (Mann-Whitney U-test)			Статистическая значимость различий внутри групп (Wilcoxon signed-rank test)	
					$p^{к-1}$	$p^{к-2}$	p^{1-2}	p^1	p^2
М, перф. ед.	11,82 (11,22-12,29)	До лечения	7,57 (7,06-8,25)	7,86 (7,12-8,24)	<0,001	<0,001	0,65	0,001	0,001
		Через 90 дней	8,73 (8,43-9,57)	11,3 (11,2-11,78)	<0,001	0,25	<0,001		
ИЭМ, у.е.	1,23 (1,19-1,34)	До лечения	0,72 (0,48-0,82)	0,61 (0,51-0,76)	<0,001	<0,001	0,48	0,002	0,001
		Через 90 дней	0,89 (0,78-0,93)	1,25 (1,2-1,35)	<0,001	0,77	<0,001		
ПШ, у.е.	0,86 (0,8-0,92)	До лечения	1,42 (1,29-1,48)	1,38 (1,27-1,45)	<0,001	<0,001	0,71	0,001	0,001
		Через 90 дней	1,17 (1,14-1,22)	0,86 (0,81-0,93)	<0,001	0,56	<0,001		

Примечание. Здесь и в табл. 3 статистическая значимость различий: $p^{к-1}$ – между контрольной и 1-й группами; p^{1-2} – между 1-й и 2-й группами; $p^{к-2}$ – между контрольной и 2-й группами; p^1 – до и после лечения в 1-й группе; p^2 – до и после лечения во 2-й группе.

Результаты доплерографического исследования ПЖ

Т а б л и ц а 3

Показатель	Контроль (n=15)	Срок наблюдения	1-я группа	2-я группа	Статистическая значимость различий между группами (Mann-Whitney U-test)			Статистическая значимость различий внутри групп (Wilcoxon signed-rank test)	
					p^{*1}	p^{*2}	$p^{1,2}$	p^1	p^2
Vp, см/с	16,42 (14,9-16,96)	До лечения	12,48 (10,93-14,21)	12,23 (11,5-13,57)	<0,001	<0,001	0,93	0,012	0,001
		Через 90 дней	13,28 (12,8-13,96)	15,85 (14,87-16,59)	<0,001	0,41	<0,001		
RI, у.е.	0,67 (0,64- 0,745)	До лечения	0,86 (0,78- 0,9)	0,81 (0,76- 0,84)	<0,001	<0,001	0,13	0,038	0,001
		Через 90 дней	0,78 (0,68-0,835)	0,69 (0,64-0,74)	<0,001	0,93	<0,001		

динамику, уменьшение болевого синдрома, выраженности расстройств мочеиспускания. В 1-й группе до лечения сумма баллов по домену «Боль» составляла 9 (7,5–11,5), через 30 дней – 3 (3–4,5) ($p=0,001$), во 2-й группе – 10 (6,5–11,5) и 3 (3–4,5) соответственно ($p=0,001$). На очередном осмотре через 90 дней результаты анкетирования показали, что у пациентов 1-й группы болевая симптоматика возвращалась (6 [6–7,5] баллов), тогда как у пациентов 2-й группы сохранялась стойкая ремиссия 2 (2–3) ($p<0,001$).

Исходная балльная оценка по домену «Мочеиспускание» у пациентов 1-й и 2-й групп составила 4 (2–4,5) и 3 (3–4) соответственно, после лечения – 2 (1–2) и 1 (1–2) соответственно. Статистической значимости различий между группами не выявлено ($p=0,056$).

У всех пациентов на этапе включения в исследования по результатам микроскопии секрета ПЖ было подтверждено наличие воспалительного процесса. Через 90 дней в 1-й группе количество пациентов с нормальным содержанием лейкоцитов в секрете ПЖ (до 10 в п/зр) составило 26% (4 из 15), тогда как во 2-й группе – 46% (7 из 15) ($p>0,05$, критерий χ^2).

Анализ результатов лечения пациентов с ХАП/СХТБ показал, что медикаментозная терапия положительно влияет на параметры спермограммы. До лечения у пациентов 1-й группы олигозооспермия отмечалась у 8 пациентов, в результате лечения только 2 пациентам не удалось достичь нормализации показателя. Медиана концентрации сперматозоидов до лечения в 1-й группе составила 14 (9,5–17) млн/мл, после лечения – 17 (15,5–21) млн/мл, показатель увеличился на 17% (121% исходного уровня, $p=0,001$). Во 2-й группе, где использовался эффект гиперкапнической гипоксии, прослеживалась аналогичная динамика. До лечения олигозооспермия наблюдалась у 8 пациентов, после лечения – только у двоих. Медиана концентрации сперматозоидов во 2-й группе до лечения составила 12 (10,5–17,5) млн/мл и 25 (18–30) млн/мл после лечения, увеличение показателя на 52% (208% исходного уровня, $p=0,002$) (табл. 1).

Что касается прогрессивной подвижности (ПП) сперматозоидов, то только у 3 пациентов с астенозооспермией из 12 удалось достичь нормального значения. Медиана доли ПП сперматозоидов в 1-й группе до лечения составила 25 (16,5–29,5)%, после лечения – 28 (22–32,5)%, увеличение показателя на 3% (112% исходного уровня, $p=0,003$). Во 2-й группе у 10 мужчин из 13 данный параметр нормализовался. Медиана доли прогрессивно подвижных сперматозоидов во 2-й группе до лечения составила 22 (15–25)% и 37 (32,5–43)% после лечения, увеличение показателя на 15% (168%, $p=0,001$) (табл. 1).

Сниженный процент морфологически нормальных сперматозоидов (МНС) по Крюгеру в 1-й группе до лечения

наблюдался у 14 мужчин. В результате медикаментозного лечения лишь у 3 пациентов данный параметр принял нормальное значение (более 4%). Медиана доли МНС в 1-й группе до лечения составила 2 (1,75–2,5), после лечения – 2,5 (2–3,75)%, увеличение показателя – 0,5% (125% исходного, $p=0,058$). Во 2-й группе у 8 из 13 мужчин данный параметр соответствовал норме. Медиана доли МНС во 2-й группе до лечения составила 2 (1,75–2,75)%, после лечения – 4,5 (3,5–5,5)%, увеличение показателя на 2,5 (225%, $p=0,006$) (табл. 1).

У 20 обследованных мужчин выявлено умеренное повышение фрагментации ДНК сперматозоидов: в 1-й группе у 9 пациентов, во 2-й – у 11. У 3 пациентов 1-й группы под влиянием исключительно медикаментозной терапии удалось достичь нормального значения фрагментации ДНК сперматозоидов. Медиана фрагментации ДНК сперматозоидов в 1-й группе до лечения составила 17 (11,5–23)%, после лечения – 16,5 (11,5–23)%, уменьшение показателя на 1,5% (97% исходного, $p=0,84$). Во 2-й группе у 10 мужчин из 11 данный параметр стал соответствовать норме. Медиана фрагментации ДНК сперматозоидов во 2-й группе до лечения составила 20 (15–24,5)%, после лечения – 7 (5,75–12)%, уменьшение показателя на 13% (35%, $p=0,001$) (табл. 1).

При сравнении параметров спермограммы после лечения между 1-й и 2-й группами выявлено статистически значимое различие в пользу 2-й группы, что указывает на более высокую эффективность применения медикаментозной терапии в сочетании с воздействием гиперкапнической гипоксии. Изменение медиан значений показателей выглядело следующим образом: концентрация сперматозоидов – 3 против 12 млн/мл ($p=0,021$), ПП – 3 против 15% ($p=0,03$), нормальная морфология – 0,5 против 25% ($p=0,04$), фрагментация ДНК сперматозоидов – 0,5 против 13% ($p=0,001$).

Основные изменения параметров микроциркуляции в зоне проекции ПЖ касались потока крови (М, перф.е.), индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ, у.е.) и показателя шунтирования (ПШ, у.е.). До лечения данные показатели статистически значимо отличались от показателей группы контроля, что расценено как микроциркуляторная недостаточность у больных ХАП (табл. 2).

Через 90 дней после лечения в обеих группах произошли статистически значимые изменения показателей микроциркуляции, однако по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин пациенты, получавшие исключительно медикаментозную терапию, не достигли нормальных значений, тогда как у пациентов, в лечении которых использовался эффект гиперкапнической гипоксии, параметры микроциркуляции соответствовали контрольным цифрам (см. табл. 2). Изменение медиан значений показателей

выглядело следующим образом: средний поток крови — 1,16 перф. ед. против 3,44 перф. ед. ($p < 0,001$), ИЭМ — 0,17 у.е. против 0,64 у.е. ($p < 0,001$), ПШ — 0,25 у.е. против 0,52 у.е. ($p < 0,001$). Результаты доплерографического исследования гемодинамики в области ПЖ демонстрировали похожую зависимость. До лечения отмечено снижение пиковой систолической скорости кровотока и повышение индекса резистентности в обеих группах, что говорит о недостаточности перфузии области ПЖ. Через 90 дней после лечения показатели гемодинамики во 2-й группе приблизились к показателям группы контроля, тогда как у пациентов 1-й группы достоверно сохранялись признаки перфузионной недостаточности (табл. 3). Изменение медиан значений показателей выглядело следующим образом: пиковая систолическая скорость кровотока — 0,8 см/с против 3,62 см/с ($p < 0,001$), индекс резистентности — 0,08 у.е. против 0,12 у.е. ($p < 0,001$).

Обсуждение. В настоящее время диагноз «хронический абактериальный простатит» все чаще подвергается сомнению. Расширенное микробиологическое исследование секрета ПЖ выявляет в нем полимикробные аэробно-анаэробные ассоциации. В 39,4% случаев выявляются типичные патогены, наиболее часто вызывающие простатит, в 19,4% — преимущественно анаэробы, в 41,2% — аэробы и анаэробы примерно в равном соотношении. В экспериментальном исследовании было доказано, что и аэробы, и анаэробы способны индуцировать острый простатит со своими морфологическими особенностями [17].

Клинический опыт показывает, что границы между различными формами простатита размыты. Нарушение дренажной функции ПЖ, закупорка протоков ацинусов ПЖ гнойным секретом, снижение выделенного объема секрета после массажа ПЖ в отсутствие увеличения в нем количества лейкоцитов «симулируют» ХП категории ППВ. Восстановление оттока секрета в результате лекарственных и физиотерапевтических воздействий позволяет устанавливать воспалительную природу ХП (категория ППА), а применение адекватных методов выявления инфекций (не только посев, но и методы амплификации генов) — его истинную инфекционную природу (категория П) [18]. Следовательно, полученные в настоящем исследовании данные не исключают бактериальной природы ХП, так как бактериологические исследования проводились на стандартных питательных средах, не позволявших идентифицировать вероятную анаэробную инфекцию. Этим можно объяснить эффективность антибактериальной терапии.

Несмотря на отсутствие очевидного влияния ХАП/СХТБ на фертильную функцию мужчин, в исследовании E. Berg et al. [6] каждый пятый пациент демонстрировал концентрацию сперматозоидов ниже нормы ВОЗ, что подтверждает результаты Schagdarsurengin et al. [19], которые регистрировали олигозооспермию у 21,9% больных ХАП/СХТБ. В исследовании [6] общая и прогрессивная подвижность сперматозоидов, а также доля сперматозоидов с нормальной морфологией у пациентов с ХАП/СХТБ были значительно снижены по сравнению со здоровыми мужчинами. Однако данные параметры находились в пределах референтных значений ВОЗ в обеих группах. Также отмечено, что у каждого десятого пациента была выявлена астенозооспермия, у каждого пятого пациента — тератозооспермия. Эти результаты в основном подтверждают более ранние выводы Condorelli и соавт. и Fu и соавт. [7, 8], которые наблюдали снижение доли сперматозоидов с нормальной морфологией и прогрессивной подвижностью сперматозоидов у пациентов с ХАП/СХТБ, тогда как Schagdarsurengin и

соавт. обнаружили негативное влияние на все три параметра [19].

Повышение фрагментации ДНК сперматозоидов при ХАП/СХТБ выявляется довольно часто, причем как при нормальных показателях спермограммы, так и при наличии отклонений в ней [20].

В нашем исследовании патоспермия в различных ее проявлениях у пациентов с ХАП отмечалась у всех 30 пациентов: олигозооспермия у 54% мужчин (16 из 30), снижение процента прогрессивно-подвижных сперматозоидов у 75% (25 из 30), тератозооспермия у 90% (27 из 30), повышение фрагментации ДНК сперматозоидов у 66% (20 из 30), олигоастенотератозооспермия у 46% (14 из 30). В ходе исследования проанализирована динамика основных параметров спермограммы на фоне проводимого лечения и выявлена зависимость от характера терапии (см. табл. 1). Под влиянием исключительно медикаментозной терапии статистически значимо удалось воздействовать на концентрацию и прогрессивную подвижность сперматозоидов, тогда как морфология и фрагментация ДНК сперматозоидов значительно не изменились. Благодаря сочетанию медикаментозной терапии с эффектом гиперкапнической гипоксии удалось не только положительно влиять на морфологию сперматозоидов и индекс фрагментации ДНК, но и значимо повышать концентрацию и ПП сперматозоидов.

Распространена точка зрения [21–24], согласно которой увеличение концентрации лейкоцитов в секрете простаты и сперме сопровождается снижением доли подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов. В то же время имеются работы, в которых оспаривается взаимосвязь ХП и лейкоцитоспермии, с одной стороны, и параметрами спермограммы — с другой [25]. Так как наличие лейкоцитов в секрете ПЖ являлось критерием включения в исследование, оценка влияния этого параметра на основные показатели спермограммы не входила в задачи исследования. Однако после лечения наличие лейкоцитов у пациентов 2-й группы наблюдалось в 1,7 раза меньше, чем в 1-й.

Имеются данные о независимых клинико-anamnestических факторах риска нарушения фертильности при ХП. Это длительность заболевания более 2,5 года, частота рецидивов более 2 раз в год, фиброзная и микролитиазная экоструктура ПЖ, повышенная вязкость эякулята, нарушение опорожнения семенных пузырьков, снижение антиинфекционной резистентности семенной плазмы [25]. Микроциркуляторные и гемодинамические нарушения возможно также рассценивать как фактор риска нарушения фертильности при ХП. У пациентов с ХАП/СХТБ в 1,5 раза по сравнению со здоровыми мужчинами снижается пиковая систолическая скорость кровотока и повышается индекс резистентности сосудов в артериальном русле ПЖ [14]. Результаты нашего исследования демонстрируют похожую зависимость. До лечения отмечалось снижение пиковой систолической скорости кровотока и повышение индекса резистентности в обеих группах, что говорит о недостаточности перфузии области ПЖ. Через 90 дней после лечения показатели гемодинамики во 2-й группе приблизились к показателям группы контроля, тогда как у пациентов 1-й группы сохранялись признаки перфузионной недостаточности.

Данные, полученные в исследовании, соответствуют основной теории патогенеза хронического абактериального простатита. Ряд авторов рассматривает в качестве главной причины развития ХАП/СХТБ нарушение локальной гемодинамики в ПЖ (как артериального, так и венозного

генеза), приводящее к активации и поддержанию воспалительного процесса [10, 13].

Формирование патологической микроциркуляции при ХАП/СХТБ приводит к недостаточности антиоксидантной защиты, что ведет к чрезмерному влиянию окислительного стресса. Свободные радикалы играют немалую роль на фертильность мужчин с воспалительным процессом простат-везикулярного комплекса. Участие окислительного стресса к патогенетической цепочке ХАП/СХТБ стала предметом пристального внимания. Тщательное изучение и многочисленные исследования указывают на роль окислительного стресса в патогенезе ХП независимо от этиологической основы ХАП/СХТБ [26–28].

Все вышеуказанное формирует клиническую симптоматику ХАП/СХТБ, ухудшение функционального состояния полового тракта, приводящее к нарушению репродуктивной функции. Особенно важно, что нарушенный кровоток значительно затрудняет проникновение лекарственных средств в зону интереса, что ухудшает результаты лечения. В связи с этим базовая лекарственная терапия должна быть дополнена методом лечения, улучшающим микроциркуляторную гемодинамику ПЖ.

Заключение. Базисное медикаментозное лечение ХАП/СХТБ/хронического простатита категории IIIA в сочетании с эффектом гиперкапнической гипоксии способно не только положительно влиять на клиническое течение ХАП, но и значимо улучшать фертильные свойства эякулята за счет коррекции микроциркуляторной и гемодинамической недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Habermacher G.M., Chason J.T., Schaeffer A.J.* Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, *Annu. Rev. Med.* 2006;57:195–206.
2. *Belousov I.I.* Diagnosis and treatment of non-inflammatory form of chronic abacterial prostatitis: abstract. dissertation of the Doctor of Medical Sciences. Rostov-on-Don, 2014. p. 47. Russian (Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2014. С. 47).
3. *Anderson R.U.* Commentary on the mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, *J. Urol.* 2008;179(5 Suppl):S. 68.
4. *Nickel J.C., Shoskes D.A., Wagenlehner F.M.* Management of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): the studies, the evidence, and the impact. *World J. Urol.* 2013;31(4):747–753.
5. *Rusz A., Pilatz A., Wagenlehner F., Linn T., Diemer T., Schuppe H.C., Lohmeyer J., Hossain H., Weidner W.* Influence of Urogenital Infections and Inflammation on Semen Quality and Male Fertility. *World J. Urol.* 2012; 30, 23–30.
6. *Berg E., Houska P., Nesheim N. et al.* Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Leads to Impaired Semen Parameters, Increased Sperm DNA Fragmentation and Unfavorable Changes of Sperm Protamine mRNA Ratio, 56. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7854. doi: 10.3390/ijms22157854
7. *Fu W., Zhou Z., Liu S., Li Q., Yao J., Li W., Yan J.* The Effect of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) on Semen Parameters in Human Males: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e94991. doi:10.1371/journal.pone.0094991
8. *Condorelli R.A., Russo G.L., Calogero A.E., Morgia G., La Vignera S.* Chronic Prostatitis and Its Detrimental Impact on Sperm Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Endocrinol. Invest.* 2017;40:1209–1218.
9. *Nuriev I.R.* Chronic prostatitis. *Urologiia.* 2019;1:27–31. Russian (Нуриев И.Р. Хронический простатит. *Урология.* 2019;1:27–31).
10. *Tsukanov A.Yu., Lyashev R.V.* Violation of venous blood flow as a cause of chronic abacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2014;4:33–38. Russian (Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли. *Урология.* 2014;4:33–38).
11. *Kogan M.I., Belousov I.I., Bolotskov A.S.* Arterial blood flow in the prostate in chronic pelvic pain syndrome/ chronic prostatitis. *Urologiia.* 2011;3:22–28. Russian (Коган М.И., Белоусов И.И., Болотсков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/ хроническом простатите. *Урология.* 2011;3:22–28).
12. *Kryanga A.A., Kuleshova T.V., Gazamatov A.V.* Indirect assessment of the state of microcirculation in the prostate gland in patients with chronic abacterial prostatitis in dynamics against the background of complex combined treatment. *Laser medicine.* 2016;20(4):52–55. Russian (Крянга А.А., Кулишова Т.В., Газаматов А.В. Косвенная оценка состояния микроциркуляции в предстательной железе у больных хроническим абактериальным простатитом в динамике на фоне комплексного сочетанного лечения. *Лазерная медицина.* 2016;20(4):52–55).
13. *Neymark A.I., Kondratieva Yu.S., Neymark B.A.* Laser Doppler flowmetry in diseases of the genitourinary system. M.: Prakt. medicine, 2011. p. 104. Russian (Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С., Неймарк Б.А. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях мочеполовой системы. М.: Практик. медицина, 2011. С. 104).
14. *Ershov E.V.* Dopplerographic assessment of prostate blood circulation in patients with chronic prostatitis (diagnostic and therapeutic aspects): abstract. dis. ... candidate of medical Sciences. St. Petersburg, 2008. p. 19. Russian (Ершов Е.В. Допплерографическая оценка кровообращения предстательной железы у больных хроническим простатитом (диагностические и лечебные аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2008. С. 19).
15. *Saleem Ali Banihani.* Effect of ibuprofen on semen quality. *Andrologia* 2019;51(4):e13228. doi: 10.1111/and.13228. Epub 2019 Jan 8.
16. *RF patent for invention No. 2383360/ 01.09.2008. Kulikov V.P., Kandaurov O.N., Bespalov A.G., Yakushev N.N.* Device for creating metered hypercapnic hypoxia. Access mode: https://yandex.ru/patents/doc/RU2383360C2_20100310. Date of application: 11/22/2021. Russian (Патент РФ на изобретение № 2383360/ 01.09.2008. Куликов В.П., Кандауров О.Н., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Устройство для создания дозированной гиперкапнической гипоксии. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2383360C2_20100310. Дата обращения: 22.11.2021).
17. *Kogan M.I., Ibishev H.S., Belousov I.I., Naboka Y.L.* Prostatitis and diseases-imitators. Clinical analysis. M.:Medcongress, 2019. p. 300. Russian (Коган М.И., Ибишев Х.С., Белоусов И.И., Набока Ю.Л. Простатит и заболевания-имитаторы. Клинические разборы. М.:Медконгресс, 2019. С. 300).
18. *Божедомов В.А.* Хронический простатит: новая парадигма лечения. *Урология.* 2016;3(S3):78–90.
19. *Schagdarsurengin U., Teuchert L.M., Hagenkötter C., Nesheim N., Dansranjav T., Schuppe H.C., Gies S., Pilatz A., Weidner W., Wagenlehner F.M.E.* Chronic Prostatitis Affects Male Reproductive Health and Is Associated with Systemic and Local Epigenetic Inactivation of C-X-C Motif Chemokine 12 Receptor C-X-C Chemokine Receptor Type 4. *Urol. Int.* 2017;98:89–101.
20. *Borovets S.Yu., Rybalov M.A., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.H., Levina A.V.* Long-term results of treatment with Prostabilen® AC in patients with chronic abacterial prostatitis with an increased degree of fragmentation of sperm DNA. *Andrology and genital surgery.* 2018;19(2):52–57. Russian (Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х., Левина А.В. Отдаленные результаты лечения препаратом Простабилен® АС больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. *Андрология и генитальная хирургия.* 2018;19(2):52–57).
21. *Wolff H., Politch J.A., Martinez A. Haimovici F., Hill J.A., Anderson D.J.* Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertil. Steril.* 1990;53:528–536.
22. *Gonzales G.F., Kortebein G., Mazzolli A.B.* Leukocytospermia and function of the seminal vesicles on seminal quality. *Fertil Steril.* 1992;57:1058–1065.
23. *Arata de Bellabarba G., Tortolero I., Villarroel V., Villarroel V., Molina C.Z., Bellabarba C., Velazquez E.* Nonsperm cells in human semen and their relationship with semen parameters. *Arch Androl.* 2000;45:131–136.
24. *Domes T., Lo K.C., Grober E.D., Mullen J.B., Mazzulli T., Jarvi K.* The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1050–1055.
25. *Bozhedomov V.A., Semenov A.V., Konyshov A.V., Lipatova N.A., Patsanovskaya G.M., Bozhedomova G.E., Tretyakov A.V.* Male reproductive function in chronic prostatitis: clinical, anamnestic and microbiological aspects. *Urologiia.* 2015;1:70–78. Russian (Божедомов В.А., Семенов А.В., Конышев А.В., Липатова Н.А., Пасановская Г.М., Божедомова Г.Е., Третьяков А.В. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты. *Урология.* 2015;1:70–78).
26. *Portia Thurmond, Jing-Hua Yang, Yedan Li, Lori B. Lerner, Kazem M.*

Azadzi. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. Korean J Urol. 2015;56(3):187–196. Doi: 10.4111/kju.2015.56.3.187. Epub 2015 Mar 3.

27. Thierry Roumeguère, Joseph Sfeir, Elie El Rassy, Simone Albisinni, Pierre Van Antwerpen, Karim Zouaoui Boudjeltil, Nassim Farès, Joseph Kattan, Fouad Aoun, Oxidative stress and prostatic diseases, Mol. Clin. Oncol. 2017;7(5):723–728.
28. Tiit Kullisaar, Silver Türk, Margus Punab, Reet Mändar, Oxidative stress—cause or consequence of male genital tract disorders? Prostate. 2012;72(9):977–983.

Поступила 23.09.2022

Принята в печать 16.06.2023

Received 23.09.2022

Accepted 16.06.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

CORRECTION OF INFERTILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS USING HYPERCAPNIC HYPOXIA

B.A. Neymark^{1,2}, D.V. Borisenko², A.I. Neymark¹,
N.A. Nozdrachev^{1,2}

¹FGBOU VO Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; ²NUZ KB “RJD-Medicine”, Barnaul, Russia

Corresponding author: D.V. Borisenko — urologist at the Department of Urology of NUZ KB “RJD-Medicine”, Barnaul, Russia; e-mail: borisenkodmitry093@gmail.com

Aim. To evaluate the effect of basic therapy for CPPS/chronic prostatitis of category IIIA in combination with hypercapnic hypoxia on ejaculate, as well as to describe changes in hemodynamic and microcirculatory properties of the prostate.

Materials and methods. A total of 30 men with a lack of conception in marriage due to chronic abacterial prostatitis of category IIIA were included in the study. Depending on the treatment, patients were divided into 2 groups. In the group 1, patients received basic drug therapy, while in the group 2, an additional breathing training was carried out, which is based on the effect of hypercapnic hypoxia. The main parameters of the ejaculate (concentration, progressive sperm motility, morphology, DNA fragmentation index) and microcirculatory features in the prostate were analyzed using a LAKK-2 laser analyzer. In addition, hemodynamic parameters of the prostate were studied using Doppler ultrasound. All diagnostic studies were carried out at baseline and 90 days after the end of therapy, followed by statistical processing of the results.

Results. There were changes in a median of ejaculate, microcirculation and hemodynamic parameters after treatment compared to baseline in groups 1 and 2, including sperm concentration (3 million/ml vs. 12 million/ml; $p=0.021$), progressive motility (3 % vs. 15%; $p=0.03$), normal morphology (0.5% vs. 2%; $p=0.04$), sperm DNA fragmentation (0.5% vs. 13%; $p=0.001$), average blood flow (1.16 perf. units vs. 3.44

perf. units; $p<0.001$), microcirculation efficiency index (0.17 units vs. 0.64 units; $p<0.001$), bypass index (0.25 units vs. 0.52 units; $p<0.001$), peak systolic blood flow velocity (0.8 cm/s vs. 3.62 cm/s; $p<0.001$), resistance index (0.08 vs. 0.12 cm/s; $p<0.001$).

Conclusion. Basic drug treatment of CPPS/chronic prostatitis of category IIIA in combination with hypercapnic hypoxia have a positive effect on the clinical course manifestations, and also significantly improve the fertile properties through the correction of microcirculatory and hemodynamic insufficiency.

Key words: chronic abacterial prostatitis/CPPS, male infertility, pathospermia, hypercapnic hypoxia, carbonic

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Neymark B.A., Borisenko D.V., Neymark A.I., Nozdrachev N.A. Correction of infertility in patients with chronic abacterial prostatitis using hypercapnic hypoxia. Urologia. 2023;5:40–47.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.40-47>

Сведения об авторах:

Неймарк Б.А. — д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО Алтайский Государственный Медицинский Университет Минздрава России; Барнаул, Россия; e-mail: neimark.b@mail.ru

Борисенко Д.В. — врач-уролог урологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул», Россия; e-mail: borisenkodmitry093@gmail.com

Неймарк А.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО Алтайский Государственный Медицинский Университет Минздрава России; Барнаул, Россия; e-mail: urologagmu@mail.ru

Ноздрачев Н.А. — к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО Алтайский Государственный Медицинский Университет Минздрава России; Барнаул, Россия; e-mail: Nozdrachevuro@mail.ru

Author information:

Neymark B.A. — Ph.D., MD, Professor of the Department of Urology and Andrology with a course of Specialized Surgery of Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; e-mail: neimark.b@mail.ru

Borisenko D.V. — urologist at the Department of Urology of NUZ KB “RJD-Medicine”, Barnaul, Russia; e-mail: borisenkodmitry093@gmail.com

Neymark A.I. — Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Urology and Andrology with a course of Specialized Surgery of Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; e-mail: urologagmu@mail.ru

Nozdrachev N.A. — Ph.D., associate professor at the Department of Urology and Andrology with a course of Specialized Surgery of Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; e-mail: nozdrachevuro@mail.ru

В. А. Божedomов^{1, 2}, И. А. Корнеев^{3, 4}, Н. А. Липатова⁵, Г. Е. Божedomова^{1, 5},
Р. А. Камарина⁵, М. А. Николаева², Э. Ф. Галимова⁶, Ш. Н. Галимов⁶,
Е. А. Епанчинцева^{7, 8}, В. Н. Павлов⁶, А. А. Камалов¹

РЕФЕРЕНТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БАЗОВОГО АНАЛИЗА ЭЯКУЛЯТА ФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН: РОССИЙСКИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ (МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ Клиника «Мужское здоровье» медицинского научно-образовательного центра (МНОЦ) и кафедра урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия; ² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия; ³ кафедра урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ ООО «Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ⁵ ООО «Мужская клиника МЕД-КОД», Москва, Россия; ⁶ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа, Россия; ⁷ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ⁸ ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», группа компаний «Мать и дитя», Новосибирск, Россия

Автор для связи: В. А. Божedomов — д.м.н., профессор, руководитель клиники «Мужское здоровье» МНОЦ и профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» МЗ РФ, научный руководитель по андрологии и репродукции ФБГУ «Поликлиника № 3» УДП РФ, Москва, Россия; e-mail: vbojedomov@mail.ru

Введение. Актуальное Руководство ВОЗ по исследованию спермы (6-я ред., 2021) констатирует вариабельность и низкую предсказательную способность традиционно оцениваемых параметров эякулята (объем, концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов), отказывается от понятия «нормы», заменяя его 5%-ными и 95%-ными процентильми, и рекомендует формировать региональные критерии референтных диапазонов.

Цель исследования: установить референтные диапазоны показателей базового анализа эякулята фертильных мужчин-россиян для повышения клиничко-экономической эффективности оказания помощи бесплодным парам.

Материалы и методы. Исследование многоцентровое поперечное ретроспективное. По результатам клиничко-лабораторного обследования сформирована группа фертильных мужчин, соответствующих следующим критериям:

- диагностированная беременность у жены (постоянной партнерши) по данным ХГЧ и/или УЗИ;
- исследование эякулята выполнено в специализированных андрологических лабораториях по протоколам ВОЗ;
- между датой выполненного исследования и расчетной датой наступления беременности не более 3 мес. (анализ мог быть выполнен до даты беременности, или после установления факта беременности);
- беременность в естественном цикле;
- отсутствие какого-либо специфического лечения не менее чем за 3 мес. до даты беременности;
- исход беременности (роды, медицинские аборт, выкидыши, замершие беременности) не учитывался.

Всего в выборку включены 445 мужчин, обратившихся в ЛПУ, где работали авторы статьи, в рамках диспансеризации, по поводу сексуальных дисгармоний, хронического простатита или замершей беременности.

Результаты исследования. Из полученных данных следует, что референтные значения базовых исследований эякулята фертильных мужчин-россиян отличаются от международных данных, представленных в Руководстве ВОЗ 6-й редакции (2021): нижний 5%-ный процентиль у россиян больше для концентрации сперматозоидов (20 и 16 млн/мл соответственно) и объема эякулята (1,7 и 1,4 мл соответственно), меньше — для доли прогрессивно подвижных сперматозоидов (24 и 30% соответственно). При этом наши данные в отношении этих показателей весьма близки к данным Руководства ВОЗ 4-й редакции (1999): 20 млн/мл, 2 мл и 25% соответственно. Нижний 5%-ный процентиль числа прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ) составляет 21 млн, минимальное значение — 5,2 млн. Верхний 95%-ный процентиль процента аномальных форм оказался равным 99%, что свидетельствует о невысокой предсказательной способности данного показателя в оценке возможности зачатия. Но при этом следует иметь в виду, что «фертильный

мужчина», т.е. мужчина, от которого наступила беременность, не тождествен понятию «здоровый» в репродуктивном смысле мужчина, поскольку в 30–40% наблюдений замершая беременность вызвана низким качеством сперматозоидов (ESHRE, 2023).

Заключение. Из наших данных следует, что для российских мужчин при оформлении заключения по спермограмме термин «олигоспермия» следует использовать при объеме эякулята <1,7 мл, «олигозооспермия» — при концентрации сперматозоидов <20 млн/мл, «астенозооспермия» — при <24% прогрессивно-подвижных форм и «тератозооспермия» — при <1% морфологически нормальных форм при специфической окраске по Папаниколу с использованием «строгих» критериев. У 95% фертильных мужчин ЧППСЭ — не менее 21 млн, у 5% — от 5 до 20 млн; значения ЧППСЭ <5 млн указывают на принадлежность к группе с низкой вероятностью реализации мужской репродуктивной функции.

Ключевые слова: мужское бесплодие, сперматозоиды, спермограмма, олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Божедомов В.А., Корнеев И.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е., Камарина Р.А., Николаева М.А., Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н., Епанчинцева Е.А., Павлов В.Н., Камалов А.А. Референтные показатели базового анализа эякулята фертильных мужчин: российские региональные особенности (многоцентровое поперечное ретроспективное исследование). Урология. 2023;5:48–56
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.48-56>

Введение. В современной клинической практике для оценки мужской репродуктивной функции рекомендовано [1] выполнение спермограммы — семиологического анализа по стандартным протоколам, описанным в руководствах ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (в главе «Стандартные тесты», 5-е издание, 2010 г. [2], и «Базовое исследование», 6-е издание, 2021 г. [3]). В 2010 г. диапазоны референтных значений полученных показателей были определены на 400–1900 образцах спермы фертильных мужчин из 8 стран с трех континентов, чьи партнерши оказались беременными в течение 12 мес. после прекращения контрацепции [4]. При этом в качестве минимальных референтных значений были предложены 5%-ные проценты, полученные при анализе их распределения: объем спермы — 1,5 мл; общее число сперматозоидов — 39 млн; концентрация сперматозоидов — 15 млн/мл; жизнеспособность сперматозоидов — 58%; прогрессивная подвижность сперматозоидов — 32%; общая подвижность сперматозоидов — 40%, морфология сперматозоидов (доля нормальных форм) — 4,0%. Эти значения оказались близкими к аналогичным показателям, полученным ранее в популяционных исследованиях, проведенных в Германии, Норвегии, США и других странах [5–7]. Проведенные после 2010 г. изыскания позволили дополнить базу данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показателями эякулята мужчин из 12 государств, включая Китай и страны Африки (данные о фертильных мужчинах из России в базу включены не были), что привело к изменению референтных значений для концентрации, а также прогрессивной и общей подвижности сперматозоидов, которые составили 16 млн/мл, 30 и 42% соответственно [8]. Значения концентрации (или числа сперматозоидов) и подвижности сперматозоидов, меньше указанных, интерпретируют как «олигозооспермия» и «астенозооспермия» соответственно; отсутствие сперматозоидов в эякуляте — как «азооспермия». При этом авторы руководства подчеркнули, что мужчины, проживающие в разных странах, могут иметь региональные, обусловленные этническими и другими факторами особенности распределения параметров эякулята [3]. В частности, афроамериканцы США, жены которых были беременны, имели существенно более низкий объем спермы, концентрацию и общее количество подвижных сперматозоидов по сравнению с белыми и латиноамерикан-

цами [9]. Поэтому авторы руководства рекомендовали «каждой лаборатории установить собственный референтный диапазон, полученный при тестировании с использованием контрольных материалов, основываясь на положительных и отрицательных прогностических значениях, рассчитанных с учетом клинического результата — наступления беременности, выкидыша и др.» (3, с. 93, 96, 101, 104) [3]. Это полностью согласуется с нашей позицией, поскольку еще за год до выхода данного Руководства ВОЗ мы по данным пилотных исследований установили, что у фертильных мужчин — жителей мегаполиса (Москва) параметры стандартного спермиологического исследования заметно отличаются от референтных диапазонов по ВОЗ [2, 3].

Уточнение нормативных показателей эякулята россиян не только представляет академический интерес, но и определяет необходимость и целесообразность специфического лечения, в т.ч. с использованием дорогостоящих процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и, соответственно, затрат на это системы здравоохранения.

Цель данного исследования: установить референтные диапазоны показателей базового анализа эякулята фертильных мужчин-россиян для повышения клинко-экономической эффективности оказания помощи бесплодным парам.

Материалы и методы. Исследование многоцентровое поперечное ретроспективное. По результатам клинко-лабораторного обследования сформирована группа фертильных мужчин, соответствовавших следующим критериям:

- диагностированная беременность у жены (постоянной партнерши) по данным хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) (больше 100 мМЕ/мл) и/или ультразвукового исследования (УЗИ) (наличие плодного яйца в матке);
- исследование эякулята выполнено в специализированных андрологических лабораториях по протоколам ВОЗ;
- между датой выполненного исследования и расчетной датой наступления беременности не более 3 мес. (анализ мог быть выполнен до даты беременности или после установления факта беременности);
- беременность в естественном цикле;
- отсутствие какого-либо специфического лечения не менее, чем за 3 мес., до даты беременности;

- исход беременности (роды, медицинские аборт, выкидыш, замершие беременности) не учитывался.

Анализ эякулята проводили в соответствии с рекомендациями Руководства ВОЗ по исследованию спермы, актуального на момент обследования [11]. Объем оценивали мерной центрифужной пробиркой. Концентрацию сперматозоидов определяли методом гемоцитометрии; кратность разведения эякулята (1:10; 1:20; 1:50) определяли после предварительной оценки концентрации сперматозоидов во влажном (нативном) препарате, приготовленном для подсчета подвижности сперматозоидов. Подсчет сперматозоидов в гемоцитометре проводили после разведения фиксирующим раствором методом световой микроскопии при 400-кратном увеличении, оценивая количество сперматозоидов на поле, определяемом сеткой счетной камеры; в подсчет принимались только сперматозоиды, лежащие головками внутри сетки камеры. Подвижность определяли во влажном препарате методом световой микроскопии при 400-кратном увеличении при комнатной температуре по стандартному протоколу: подвижность каждого оценивалась как быстрая прогрессивная (категория А), медленная прогрессивная (В), непрогрессивная (С) или полная неподвижность (Д); подсчитывали 200 сперматозоидов. Морфологию сперматозоидов после окраски по Папаниколу оценивали по «строгим» Тигербергским критериям [12]: подсчитывали морфологически нормальные сперматозоиды и типы дефектов для каждого аномального сперматозоида. Мазки готовили из капли спермы объемом 20 мкл, фиксировали не менее 5 мин абсолютным этанолом. Слайды были проанализированы при 1000-кратном увеличении (объектив светлого поля с масляной иммерсией) обученным опытным врачом клинической лабораторной диагностики; характеризовали не менее 200 сперматозоидов. Сперматозоид считался нормальным, если соответствовал следующим критериям [2]:

- головка гладкая, правильно очерченная и в целом овальной формы;
- акросомальная область, составляет 40–70% площади головки без больших вакуолей и имеет не более двух мелких вакуолей;
- постакросомальная область не содержит вакуолей;
- средняя часть примерно такой же длины, как и головка сперматозоида, достаточно тонкая и одинакового диаметра по всей длине;
- хвост имеет одинаковый диаметр по всей длине, тоньше средней части и длину около 45 мкм (примерно в 10 раз больше длины головки);
- остаточная цитоплазма считается аномалией только при избытке, т.е. когда она превышает треть размера головки сперматозоида.

Сомнительные случаи — «погранично нормальные сперматозоиды» — трактовались как «аномальные».

Для интегральной оценки качества спермы вычисляли число прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ): объем (мл) × концентрация (млн/мл) × доля прогрессивно подвижных сперматозоидов (%) / 100; выражали в млн/эякулят. Данные представляли в таблице в виде процентилей, минимальных и максимальных значений; графически — в виде диаграммы размаха, где «выбросы» — значения, отстоящие больше или меньше, чем в 1,5 («контуры») и 2 раза («пределы»), по отношению к межквартильному диапазону.

Другие клеточные элементы также регистрировались, но не учитывались и не анализировались в данном исследовании.

Всего в выборку включены 445 мужчин, обратившихся в ЛПУ, где работали авторы статьи, в рамках диспансеризации по поводу сексуальных дисгармоний, хронического неинфекционного простатита или замершей беременности.

Период сбора данных: 1995–2000 гг. — 41 человек; 2001–2010 гг. — 147; 2011–2022 гг. — 257 человек.

Поддержкой базового исследования спермы являлся новый стандарт ISO23162:2021 (Международная организация по стандартизации, 2021) [13], основанный на тех же принципах, что и рекомендации ВОЗ.

Результаты исследования. Из представленных в таблице данных видно, что средние (медианные) значения для объема составляют 3,4 мл, концентрации — 72 млн/мл, доли прогрессивно подвижных сперматозоидов — 43%, морфологически нормальных форм — 5%. Нижний 5%-ный процентиль при этом составляет: для объема эякулята — 1,7 мл, концентрации сперматозоидов — 20 млн/мл, доли прогрессивно подвижных сперматозоидов — 24%, доли морфологически нормальных форм — 1%. Минимальные значения данных показателей эякулята: объем — 0,8 мл, концентрация — 5 млн/мл, прогрессивная подвижность — 13%, нормальные формы — 0% (100% сперматозоидов морфологически изменены).

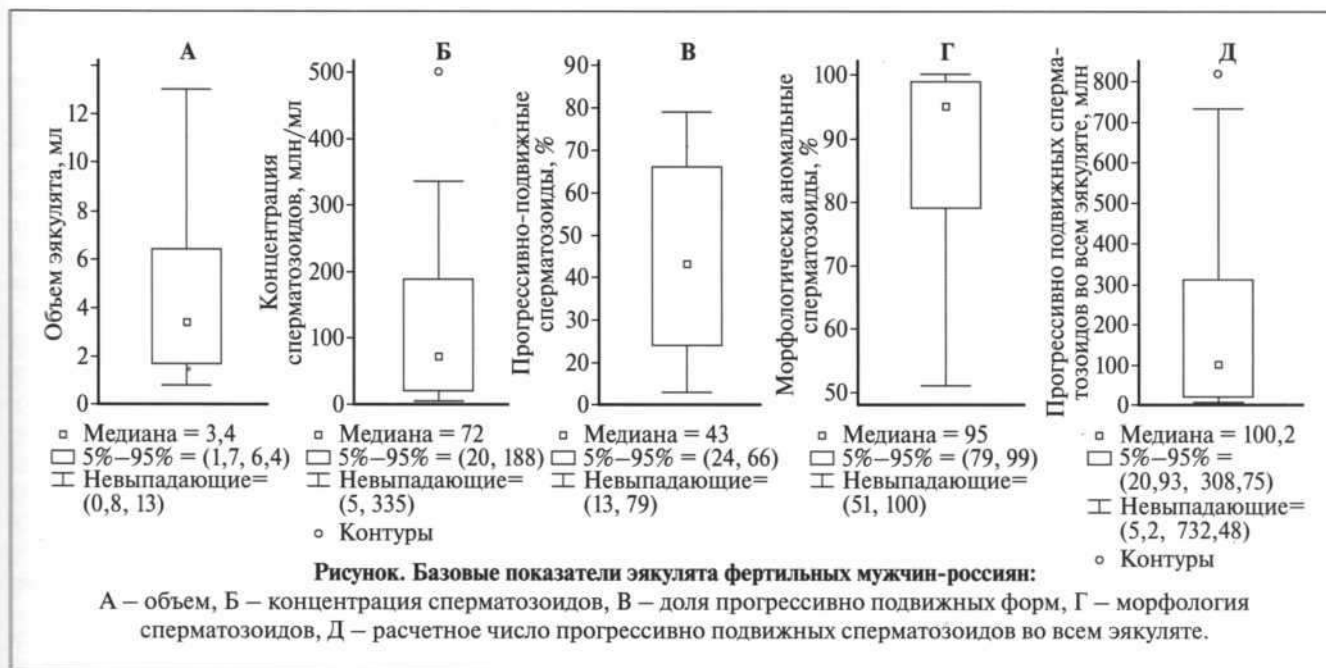
Полученные средние значения весьма близки к ранее представленным нами данным о спермограмме фертильных мужчин, обследованных в Москве (медиана) и Уфе (средняя арифметическая): объем — 3,5 и 3,6 мл, концентрация — 72 и 70 млн/мл, прогрессивно подвижных — 43 и 49% соответственно [10, 14].

В соответствии с Рекомендациями ВОЗ [3] значения 5%-ного процентиля следует считать нижними пределами референтного диапазона, характерного для фертильных мужчин, т.е. нижней границей «нормы» для данных показателей эякулята мужчин-россиян.

В то же время из диаграмм размаха видно, что минимальным «невыпадающим» значением для объема эякулята является величина 0,8 мл (рис. 1А), для концентрации — 5 млн/мл (рис. 1Б), для прогрессивной подвижности — 13% (рис. 1В), для процента патологических форм — 100% (рис. 1Д), что соответствует минимальным значениям данных показателей.

Расчетные значения числа прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте фертильных мужчин показаны в таблице и на рис. 1Д: среднее (медиана) значение данного показателя — 100 млн в эякуляте, нижний 5%-ный процентиль составил 21 млн, минимальное значение — 5,2 млн.

Обсуждение результатов. Мужское бесплодие является актуальной и значимой проблемой урологии и всей отрасли здравоохранения в целом: бесплодными, согласно анализу популяционных исследований, опубликованному ВОЗ в 2023 г. [15], являются 8,2–21,8% мужчин. В последние годы отмечается глобальная тенденция к снижению количественных показателей эякулята у мужчин, проживающих в разных странах и на разных континентах. За период с 1973 по 2018 г. концентрация сперматозоидов снизилась на 51,6%, при этом темпы снижения после 2000 г. удвоились и в настоящее время составляют 2,64% в год [16]. Отечественные исследователи выявили аналогичные тенденции в Российской Федерации: темпы снижения концентрации сперматозоидов в эякуляте с 2016 по 2021 г. составили 1,8% в год [17], а число мужчин с первично диагностированным бесплодием за период с 2000 по 2018 г. увеличилось в 1,8 раза. При этом общее число мужчин, страдающих бесплодием в нашей стране, оказалось равным 0,1% мужского населения детородного возраста, что значительно



ниже аналогичных показателей, полученных в других странах, и может свидетельствовать о необходимости совершенствования системы регистрации этого заболевания и формирования отчетности [18]. Однако количественный учет случаев мужского бесплодия осложняется несколькими обстоятельствами.

Во-первых, бесплодие – болезнь пары, когда трудно однозначно установить, по чьей «вине» отсутствует желанная беременность. Низкий потенциал фертильности одного из супругов может быть компенсирован высоким потенциалом другого [19]. Имеются данные о том, что в определенных ситуациях мы имеем право говорить о «биологической несовместимости партнеров»: смена партнеров позволяет обоим супругам добиваться рождения биологически своих детей [20].

Во-вторых, до сих пор не определены четкие критерии, на основании которых мы вправе говорить о снижении фертильности мужчины, в т.ч. имеем основание ставить диагноз «мужское бесплодие», а не «бесплодие в браке». Исследования показали, что результаты базового анализа спермы малополезны для разграничения успеха и неудачи спонтанной беременности, даже если существуют популяционные корреляции между параметрами спермы и различными исходами фертильности и бесплодия [21, 22].

Формально диагноз «мужское бесплодие» (N 46 по МКБ-10 и GB04.0 по МКБ-11) необходимо ставить, когда в сперме вообще не находят сперматозоидов. А когда они есть, но их мало, или они плохо двигаются, или имеют неидеальную форму? Когда применять другие диагнозы (по новой классификации МКБ-11): GB04.Y – «другое уточненное мужское бесплодие» или GB04.Z – «мужское бесплодие неуточненное»? Где граница нормы, когда пациента надо лечить, а когда нет?

Лабораторные нормативы качества спермы неоднократно пересматривались за последние десятилетия, и в последнем Руководстве ВОЗ [3] допустимые концентрация, подвижность и нормальная морфология сперматозоидов в разы меньше, чем полвека назад.

При этом авторы данного руководства вовсе отказались от понятия «норма», ограничившись указанием «статистический диапазон», внутри которого находятся 95% случаев.

Следовательно, при обследовании по поводу бесплодия следует учитывать, что, согласно полученным авторами руководства результатам, 5% фертильных мужчин имели показатели спермограммы ниже, чем референтные значения.

Из представленных в статье данных следует (см. таблицу), что референтные значения базовых исследований эякулята фертильных мужчин-россиян отличаются от международных данных, представленных в Руководстве ВОЗ 6-й редакции, 2021 [3]: нижний 5%-ный процентиль у россиян больше для концентрации сперматозоидов (20 и 16 млн/мл соответственно) и объема эякулята (1,7 и 1,4 мл соответственно), меньше – для доли прогрессивно подвижных сперматозоидов (24 и 30% соответственно). При этом наши данные весьма близки к данным Руководства ВОЗ 4-й редакции 1999 г. [11]: 20 млн/мл, 2 мл и 25% соответственно. Верхний 95%-ный процентиль для аномальной морфологии оказался равным 99%, что подтверждает мнение о крайне низкой предсказательной способности данного показателя в оценке возможности зачатия [23, 24], за исключением некоторых специфических дефектов сперматозоидов (легко обнаруживаемых при поражении 99 или 100% сперматозоидов), которые связаны с генетическими нарушениями (глобозооспермия, макроцефалия, синдром декапитированного спермия и дисплазия фиброзной оболочки) [25]. Сопоставляя полученное нами референтное значение для морфологии с указанными в Рекомендациях ВОЗ [3], следует иметь в виду, что пациенты нашей группы зачали ребенка в естественном цикле, в то время как предложенные F. Kruger и соавт. [26, 27] диапазоны <4%, 4–14%, >14% основаны на результатах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО): *in vitro* оплодотворение в стандартном протоколе при таком проценте нормальных форм, по их данным, имело место в 8%, 64 и 88% соответственно. При этом число обследованных пар с данной морфологией было достаточно скромным: 13, 32 и 71 соответственно [26, 27]. Lars Björndahl, главный редактор актуального Руководства ВОЗ [3], в своей недавней статье подчеркивает, что «в шестом издании парадигматический сдвиг заключается в том, что морфология сперматозоидов рассматривается как предиктор успеха или неудачи ВРТ, а также должна использо-

ваться в качестве индикатора функции яичек и придатков яичек» [21].

Интерпретируя эти данные, необходимо обратить внимание еще на несколько важных методических аспектов.

Во-первых, трактовка результатов спермограммы не может быть дихотомической и категоричной: «фертилен» или «бесплоден».

Приведенные контрольные пределы не представляют собой границы между фертильными и бесплодными мужчинами; это описание распределения результатов референтной популяции, в которую входят не только мужчины с высокой фертильностью. Установленные на основании 5%- или 95%-ных процентилей диапазоны позволяют утверждать, что в 95% случаев у фертильных мужчин показатели спермограммы будут в данных пределах. Но это не означает, что если значения выходят за границы этого диапазона, то мужчина обязательно будет бесплоден [21]. Предметом анализа была выборка только фертильных мужчин, но не бесплодных, поэтому полученные параметры распределения не позволяют судить о бесплодии, наоборот, они дают основание рассчитывать на зачатие естественным путем.

Выполненная несколько лет назад критическая оценка работ по изучению вероятности наступления спонтанной беременности позволила прийти к выводу о том, что определение принадлежности мужчин к классификационной категории, согласно референтным интервалам ВОЗ, имеет низкую ценность для прогнозирования зачатия и выбора метода лечения [28]. Вероятно, лучшей референтной популяцией могут быть мужчины в парах, у которых зачатие произошло в течение четырех циклов попыток, чтобы уменьшить включение пар, которые достигли зачатия, несмотря на возможный мужской фактор [29]. Краеугольные камни для этого теперь доступны в пересмотренном руководстве ВОЗ [3] и в стандарте международной организации по стандартизации (ISO – international organization for standardization) 23162 для базового исследования спермы [30].

Тем не менее, согласно методологии, используемой авторами Руководства ВОЗ [3], при снижении показателя ниже значений 5%-ного процентиля мы вправе говорить о возможном или вероятном вкладе одного или нескольких параметров спермы в многофакторное состояние – неспособность пары зачать ребенка в течение достаточно длительного периода времени, состояние также связанное с состоянием женской репродуктивной системы [31].

Вероятность такого вклада повышается, если подобные нарушения фиксируются неоднократно.

Но речь при этом должна идти не о снижении фертильности как константе, а только о состоянии в настоящий момент времени. Снижение показателей спермограммы ниже референтных значений может быть транзитным, т.е. временным, вызванным какими-то действующими непродолжительное время внешними неблагоприятными факторами: интоксикацией, перегревом, стрессами и др. Примером этого является COVID-19 [32]. Спустя время (обычно дольше продолжительности сперматогенеза – ~3 мес.) качество эякулята восстанавливается и может наступить спонтанное зачатие. Этим можно объяснить получение беременности от мужчин, показатели спермограммы которых были существенно хуже нормативных значений [33, 34]. При этом не следует игнорировать обстоятельство, что практически во всех подобных исследованиях отсутствует генетическое подтверждение биологического отцовства, а, по имеющимся данным, от 0,8 до 30% рожденных детей не являются биологически родными своим официальным отцам [35].

Практически однозначно диагноз «мужское бесплодие» мы можем ставить лишь в нескольких ситуациях: при неоднократно подтвержденных «азооспермией» или «криптозооспермией», полной неподвижности сперматозоидов, особых формах тератозооспермии (глобозооспермия или синдром ацефальных сперматозоидов). В связи с этим в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 11-го пересмотра (МКБ-11), внедрение которой на территории РФ планируется провести в 2024 г., в определении диагноза мужского бесплодия, согласно результатам исследования эякулята, используется формулировка «отсутствие измеримого числа сперматозоидов».

Еще одна проблема при интерпретации результатов исследования спермы заключается в том, что многопараметрическая оценка представляется более важной, чем интерпретация отдельных параметров. Таким образом, комбинированная оценка продукции спермы (количественная [выход спермы]; качественная [подвижность, жизнеспособность, морфология]) может дать прогностическую информацию, связанную с успехом фертильности [36].

Поэтому перспективным подходом для определения вероятности зачатия естественным путем можно считать применение некоего интегрального показателя, характеризующего

Показатели базового исследования эякулята фертильных мужчин-россиян

Т а б л и ц а

Показатели эякулята	n	Процентили									Диапазон	
		2,5	5	10	25	50	75	90	95	97,5	min	max
Объем, мл	445	1,5	1,7	2,0	2,5	3,4	4,4	5,8	6,4	7,0	0,8	13,0
Концентрация, млн/мл	445	16	20	27	44	72	103	147	188	245	5	500
Прогрессивная подвижность, %	445	21	24	27	34	43	52	60	66	70	13	79
Быстро подвижных сперматозоидов (категория А), %	423	2	6	11	20	31	41	49	54	59	0	74
Число прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте, млн	423	14	21	30	54	100	164	248	309	383	5	817
Жизнеспособность, %	428	52	61	65	76	84	90	93	95	97	22	100
Патологических форм, %*	257	78	79	83	89	95	97	98	99	99	51	100

Примечание. n – количество пациентов; min-max – минимум и максимум; * данные за период с 2011 по 2022 г.: оценка морфологии по строгим критериям в соответствии с Рекомендациями ВОЗ-2010 (5-я редакция); эмпирические данные округлены до целых значений.

общее количества «хороших» сперматозоидов во всем эякуляте. Таким показателем можно считать число прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ). Это может иметь место при относительно невысокой подвижности, но достаточно большой концентрации или объеме, и наоборот. По нашим данным (см. таблицу), нижний 5%-ный процентиль составляет 21 млн. О значимом снижении вероятности естественного зачатия в течение 5 лет при ЧППСЭ меньше 20 млн пишут S. Keihani и соавт. [29]; это так же сопровождается ростом числа случаев выраженной (>30%) фрагментации ДНК (ОШ=3,72) [37]. Минимальное значение ЧППСЭ в нашей выборке фертильных мужчин — 5 млн (см. рис. 1Д). Похожие результаты были получены J. A. Hamilton и соавт. [33]: при проведении проспективного исследования 1177 супружеских пар оказалось, что вероятность наступления беременности естественным путем от мужчин, в эякуляте которых число подвижных сперматозоидов превышало 5 млн, была достоверно выше по сравнению с теми, у кого этот показатель был менее 1 млн или варьировался в границах от 1 до 5 млн. Следовательно, с высокой вероятностью можно предположить, что у партнерш мужчин, в эякуляте которых содержится более 5 млн подвижных сперматозоидов, можно ожидать наступление беременности естественным путем.

В-третьих, интерпретируя данные, не следует забывать, что к снижению фертильности приводят не только описанные характеристики: уменьшение объема эякулята, концентрации и подвижности сперматозоидов. Существуют т.н. функциональные нарушения сперматозоидов, которые могут иметь место даже при формальной «нормозооспермии» [10, 38]. К таким функциональным нарушениям относятся нарушения индуцируемости акросомной реакции, конденсации хроматина (протаминации), фрагментацию ДНК сперматозоидов, влияние антиспермальных антител (АСАТ), различные дефекты протеомики и метаболомики и др.

Наконец, следует иметь в виду, что «фертильный мужчина», т.е. мужчина, от которого наступила беременность, не тождествен понятию «здоровый» в репродуктивном смысле мужчина, поскольку до 30–40% случаев замершая беременность вызвана низким качеством сперматозоидов [39, 40]. Причиной этого могут быть как врожденные генетические дефекты [41, 42], так и уже упомянутые приобретенные нарушения структуры хроматина, в частности фрагментация ДНК, которая может быть вызвана влиянием активных форм кислорода (оксидативный стресс), нарушением протаминации и другими пока плохо изученными факторами [39, 40, 43]. При этом, чем больше процент аномальных форм сперматозоидов, тем нарушения структуры хроматина сперматозоидов выражены больше (даже при нормальной концентрации и подвижности) [44]. В частности, при 96–99% патологических форм протаминации и фрагментация вне референтных диапазонов в 20 и 27% случаев соответственно, при 100% аномальных форм — в 52 и 55%. Но и у тех, у кого морфологически нормальных форм больше 4% (в данном исследовании 5–14%) протаминация и фрагментация были не в норме в 12 и 23% случаев соответственно [44].

Заключение. При формировании заключения по результатам спермограммы российской популяции мужчин, исходя из значений нижнего 5%-ного процентилля, следует использовать следующие термины:

- «олигоспермия» — при объеме эякулята меньше 1,7 мл;
- «олигозооспермия» — при концентрации сперматозоидов меньше 20 млн/мл;
- «астенозооспермия» — при менее 24% прогрессивно подвижных форм;

- «тератозооспермия» — только при 100% морфологически аномальных форм при специфической окраске по Папаниколау с использованием строгих Тигербергских критериев оценки [11].

Важным в прогнозе естественного зачатия считаем расчетный показатель ЧППСЭ. Поскольку у 95% фертильных мужчин ЧППСЭ превышало 21 млн, у 5% — находилось в диапазоне от 5 до 20 млн, значения ЧППСЭ <5 млн могут считаться одним из признаков существенного снижения мужской репродуктивной функции.

Значения показателей стандартной спермограммы за границей референтного диапазона (5%- или 95%-ные процентили) рекомендуем считать «субфертильностью» — состоянием, при котором вероятность спонтанного зачатия снижена. В этом случае для преодоления бесплодия целесообразно назначать то или иное лечение, направленное на увеличение объема, концентрации, доли прогрессивно подвижных сперматозоидов, и как следствие — ЧППСЭ с целевым показателем больше 20 млн. При этом следует учитывать, что у молодой и репродуктивно здоровой женщины и при мужской субфертильности зачатие в естественном цикле возможно при условии регулярной половой жизни без контрацепции в течение достаточно длительного периода времени (1–2 года).

Снижение плодovitости может наблюдаться и при нормальных показателях базового исследования эякулята («нормозооспермия») в случае функциональных нарушений сперматозоидов, которые выявляют при применении методов расширенного и углубленного исследования [3] — оценки фрагментации ДНК, протаминации, оксидативного стресса сперматозоидов, антиспермальных антител и др. Дальнейшие исследования в этом направлении, основанные на принципах доказательной медицины, позволят получить более полные представления об их диагностической и прогностической ценности, а также сформулировать клинические рекомендации по их применению.

Кроме того, среди специалистов по репродуктивной медицине обсуждается потребность в обозначении самостоятельным классификационным кодом состояния репродуктивной функции мужчины, которому не удалось совместно с супругой добиться зачатия в течение 12 мес., и для которого не в полной мере подходит определение «мужское бесплодие», предложенное в классификаторе заболеваний. В настоящее время многие врачи используют в таких случаях код МКБ-10 «Z31.6 Общее консультирование и советы по восстановлению детородной функции», дополняя его словами «бесплодие в браке (в паре)», что позволяет им при последующем составлении планов обследования и лечения руководствоваться действующими клиническими рекомендациями по мужскому бесплодию, одобренными научно-практическим советом Минздрава РФ. Очевидно, что в связи с предстоящим внедрением на территории РФ Международной статистической классификации болезней одиннадцатого пересмотра (МКБ-11), предусматривающей при описании категории «мужское бесплодие» отдельные коды для азооспермии (GB04.0), других уточненных (GB04.Y) и неуточненных (GB04.Z) форм бесплодия также потребуются формирование согласованной позиции профессионального сообщества по возможностям их применения в различных клинических ситуациях у мужчин, состоящих в бесплодных браках. При этом не вызывает сомнений то, что каждый такой мужчина, в том числе и с «нормозооспермией», должен быть консультирован врачом-урологом для проведения диагностики с целью выявления возможных причин, способствующих снижению репродуктивной

функции и, при необходимости, проведения последующего лечения, направленного на повышение вероятности зачатия и рождения здорового ребенка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clinical recommendations «Male infertility», Russian Society of Urologists. 2021. Available at: Rubricator KR (minzdrav.gov.ru). Russian (Клинические рекомендации «Мужское бесплодие». Российское общество урологов. 2021. Доступно по: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru).
2. World Health Organization (WHO). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO; 2010.
3. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
4. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, P. Capogrosso, J. Carvalho, et al. ©European Association of Urology. 2023, p. 151–155, 188.
5. Cooper T.G., Jockenhoevel F., Nieschlag E. Variations in semen parameters from fathers. Hum Reprod. 1991;6: 859–866.
6. Haugen T.B., Egeland T., Magnus O. Semen parameters in Norwegian fertile men. J Androl. 2006;27:66–71.
7. Macleod J., Gold R.Z. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoon counts in 1000 men of known fertility and in 1000 cases of infertile marriage. J Urol. 1951;66(3):436–449. Doi: 10.1016/S0022-5347(17)74358-3.
8. Campbell M.J., Lotti F., Baldi E., Schlatt S., Festin M.P.R., Björndahl L., Toskin I., Barratt C.L.R. Distribution of semen examination results 2020 – A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. Andrology. 2021;9(3):817–822. Doi: 10.1111/andr.12983.
9. Redmon J.B., Thomas W., Ma W. et al. Semen parameters in fertile US men: the Study for Future Families. Andrology. 2013;1(6):806–814.
10. Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V., Bozhedomova G.E., Lipatova N.A., Kamarina R.A., Okhobotov D.A., Kamalov A.A. The structure of sperm quality disorders in men from infertile couples and the algorithm for managing such patients in specialized institutions of the third level. Obstetrics and gynecology. 2020;11:159–167. Russian (Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В., Божедомова Г.Е., Липатова Н.А., Камарина Р.А., Охоботов Д.А., Камалов А.А. Структура нарушений качества спермы у мужчин из бесплодных пар и алгоритм ведения таких пациентов в специализированных учреждениях третьего уровня. Акушерство и гинекология. 2020;11:159–167).
11. Parekatil S.J., Esteves S.C., Agarwal A. Editors. Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants. Second Edition. ©Springer Nature Switzerland AG 2021, p. 28.
12. Menkveld R., Stander F.S., Kotze T.J., Kruger T.F., van Zyl J.A. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. Hum Reprod. 1990;5:586–592.
13. International Organization for Standardization ISO 23162:2021 Basic semen examination – Specification and test methods ISO, Geneva (2021).
14. Galimov Sh.N., Bozhedomov V.A., Galimova E.F., Pavlov V.N., Sukhoi G.T. Male infertility: molecular and immunological aspects. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 208 p. Russian (Галимов Ш.Н., Божедомов В.А., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н., Сухих Г.Т. Мужское бесплодие: молекулярные и иммунологические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 208 с.).
15. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. Levine H., Jorgensen N., Martino-Andrade A., Mendiola J., Weksler-Derri D., Jolles M., Pinotti R., Swan S.H. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. Hum Reprod Update. 2023;29(2):157–176. Doi: 10.1093/humupd/dmac035. PMID: 36377604.
17. Korneyev I.A. Annual trends in semen parameters among men attending a fertility center between 2016 and 2022. Urology reports. 2023;13(1):23–29. Doi: 10.17816/uroved296569. Russian (Корнеев И.А. Сравнительная характеристика параметров эякулята мужчин, обратившихся в центр репродуктивной медицины с 2016 по 2022 г. Урологические ведомости. 2023;13(1):23–29. Doi: <https://doi.org/10.17816/uroved296569>).
18. Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apollikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. Experimental and clinical urology. 2019;4:4–13. Russian (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;4:4–13).
19. Nieschlag E. Scope and Goals of Andrology. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag (Ed.), 2010; p. 4.
20. Kekäläinen J. Genetic incompatibility of the reproductive partners: an evolutionary perspective on infertility. Hum Reprod. 2021;36(12):3028–3035.
21. Björndahl L. A paradigmatic shift in the care of male factor infertility: how can the recommendations for basic semen examination in the sixth edition of the WHO manual and the ISO 23162:2021 standard help? Reproductive BioMedicine Online. 2022;45(Issue 4):731–736.
22. Agarwal A., Tyrdar E., Sharma R. Relationship amongst teratozoospermia, seminal oxidative stress and male infertility. Reprod. Biol. Endocrinol. 2014;12:45.
23. Blanchard M., Haguenoer K., Apert A., Poret H., Barthélémy C., Royère D., Guérif F. Sperm morphology assessment using David's classification: time to switch to strict criteria? Prospective comparative analysis in a selected IVF population. Int J Androl. 2011;34(2):145–152.
24. Rachel B. Danis, Mary K. Samplaski. Sperm Morphology: History, Challenges, and Impact on Natural and Assisted Fertility. Curr Urol Rep. 2019;20(8):43.
25. Gatimel N., Moreau J., Parinaud J., Léandri R.D. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. Andrology. 2017;5(5):845–862. Doi: 10.1111/andr.12389.
26. Kruger T.F., Acosta A.A., Simmons K.F. et al. New method of evaluating sperm morphology with predictive value for human in vitro fertilization. Urology. 1987;30(3):248–251. Doi: 10.1016/0090-4295(87)90246-9.
27. Kruger T.F., Acosta A.A., Simmons K.F., Swanson R.J., Matta J.F., Oehninger S. Kruger T.F., et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril. 1988;49(1):112–127. Doi: 10.1016/s0015-0282(16)59660-5.
28. Esteves S.E., Zini A., Aziz N. et al. Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men. Urology 2012;79:16–22.
29. Keihani S., Verrilli L.E., Zhang C., Presson A.P., Hanson H.A., Pastuszak A.W., Johnstone E.B., Hotaling J.M. Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough? Human reproduction (Oxford, England). 2021;36:2121–2133.
30. International Organization for Standardization. ISO 23162:2021 Basic semen examination – Specification and test methods. ISO, Geneva (2021).
31. te Velde E.R., Eijkemans R., Habbema H.D. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. Lancet. 2000;355:1928–1929.
32. Fei Chen, Shiheng Zhu, Zhiqing Dai, Lanting Hao, Chun Luan, Qi Guo, Chaofan Meng, Yankun Zhang. Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. Hum Reprod. 2021;37(1):5–13. Doi: 10.1093/humrep/deab238.
33. Hamilton J.A., Cissen M., Brandes M., et al. Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. Hum Reprod. 2015;30(5):1110–1121.
34. Boeri L., Belladelli F., Capogrosso P., Cazzaniga W., Candela L., Pozzi E., Valsecchi L., Papaleo E., Viganò P., Abbate C., Pederzoli F., Alfano M., Montorsi F., Salonia A. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. Andrologia. 2021;53(1):e13861. Doi: 10.1111/and.13861.
35. Bellis M.A., Hughes K., Hughes S., Ashton J.R. Measuring paternal discrepancy and its public health consequences. J Epidemiol Community Health. 2005;59(9):749–754. Doi: 10.1136/jech.2005.036517.
36. Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J., Lamb D.J., Osorio Martini F., McLachlan R., Oates R.D., van der Poel S., Si John B., Sigman M., et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. Human reproduction update. 2017;23:660–680.
37. Pozzi E., Fallara G., Belladelli F., Corsini C., Raffo M., Candela L. et al. Clinical parameters associated with altered sperm DNA fragmentation index among primary infertile men: Findings from a real-life cross-sectional study. Andrology. 2023;11(8):1694–1701. doi: 10.1111/andr.13380.
38. Agarwal A., Majzoub A., Parekh N., et al. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. World J Mens Health. 2019; 1–15.
39. ESHRE. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. 2023, p. 91–95.
39. Inversetti A., Bossi A., Cristodoro M., Larcher A., Busnelli A., Grande G., et al. Recurrent pregnancy loss: a male crucial factor-A systematic review and meta-analysis. Andrology. 2023 Oct 25. doi: 10.1111/andr.13540. Online ahead of print.
41. Mikec Š., Kolenc Ž., Peterlin B., Horvat S., Pogorevc N., Kunjic T. Syndromic male subfertility: A network view of genome–phenome associations. Andrology. 2022;10(4):720–732. doi: 10.1111/andr.13167.
42. Brendan J., Riera-Escamilla A., Wyrwoll M.J., Salas-Huetos A., Xavier M.J., Nagimaja L. et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene–disease relationships. Hum Reprod Update. 2022;28(1):15–29.
43. Busnelli A., Garolla A., Di Credico E., D'Ippolito S., Merola A.M., Milardi D., Pontecorvi A., Scambia G., Di Simone N. Sperm DNA fragmentation

and idiopathic recurrent pregnancy loss: Results from a multicenter case-control study. *Andrology*. 2023;11(8):1673–1681. doi: 10.1111/andr.13395

44. Bozhedomov V., Lipatova N., Bozhedomova G., Kamarina R., Shomarov A., Kamalov A. Sperm chromatin integrity in men from infertile couples with teratozoospermia and normozoospermia. *Human Reproduction*. 2022;37(1): i212.

Поступила 01.06.2023

Принята в печать 16.08.2023

Received 01.06.2023

Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

REFERENCE VALUES FOR BASIC EJACULATE ANALYSIS FROM FERTILE MEN: RUSSIAN REGIONAL CHARACTERISTICS (MULTICENTER CROSS-SECTIONAL RETROSPECTIVE STUDY)

V. A. Bozhedomov^{1,2}, I. A. Korneev^{3,4}, N. A. Lipatova⁵,
G. E. Bozhedomova^{1,5}, R. A. Kamarina⁶, M. A. Nikolaeva²,
E. F. Galimova⁶, Sh. N. Galimov⁶, E. A. Epanchintseva^{7,8},
V. N. Pavlov⁶, A. A. Kamalov¹

¹“Men’s Health” Clinic, University Clinic of Lomonosov Moscow State University and Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russia; ³Department of Urology of I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ⁴LTD International Center for Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russia; ⁵LTD «Men’s clinic MED-CODE», Moscow, Russia; ⁶FGBOU VO Bashkir State Medical University of Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ⁷FGBOU VO Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ⁸LTD “Novosibirsk Center of Reproductive medicine”, Group of companies “Mother and child”, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Bozhedomov V.A. — Ph.D., MD, Head of the “Men’s Health” Clinic, University Clinic of Lomonosov Moscow State University, professor at the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, leading researcher at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation, Scientific Chief on Andrology and Reproduction of FGBU Polyclinic №3 of the ADP of the RF, Moscow, Russia; e-mail: vbozhedomov@mail.ru

Introduction. The current “WHO Manual for the Laboratory Examination and Processing of Human Semen” (6th edition, 2021) states the variability and low predictive ability of traditionally ejaculate parameters (ejaculate volume, sperm concentration, motility and morphology), abandons the concept of “norm”, replacing it with 5% and 95% percentiles, and recommends the formation of regional criteria for reference ranges.

Aim. To establish reference ranges for basic indicators of ejaculate analysis from fertile Russian men to improve the clinical and economic efficiency of providing medical care to infertile couples.

Materials and methods. A multicenter cross-sectional retrospective study was carried out. Based on the results of a clinical and laboratory examination, a group of fertile men was formed who met the following criteria:

- confirmed pregnancy in the wife (regular partner) according to hCG and/or ultrasound;
- ejaculate analysis was performed in specialized andrological laboratories according to WHO protocols;
- between the date of the study performed and the estimated date of pregnancy there was no more than 3 months (the analysis could be performed before the date of pregnancy, or after the fact of pregnancy was established);
- pregnancy in a natural cycle;
- absence of any specific treatment at least 3 months before the date of pregnancy;

- pregnancy outcome (childbirth, medical abortions, miscarriages, anembryonic pregnancies) was not taken into account.

In total, the sample included 445 men who was examined in the health care facility where the authors of the article worked regarding sexual dysfunction, chronic prostatitis, or miscarriage.

Results. The reference values of basic ejaculate parameters of fertile Russian men differed from the international data presented in the WHO Guidelines, 6th edition (2021). The lower 5% percentile in Russians was higher for sperm concentration (20 and 16 million/ml, respectively) and ejaculate volume (1.7 and 1.4 ml, respectively), but less for the proportion of sperm with progressive motility (24 and 30%, respectively). Moreover, our values were very close to those from the WHO Guidelines, 4th edition (1999): 20 million/ml, 2 ml and 25%, respectively. The lower 5% percentile of the number of sperm with progressive motility was 21 million, while the minimum value was 5.2 million. The upper 95% percentile of the percentage of abnormal forms was equal to 99%, which indicates the low predictive ability of this indicator in the assessment possibility of conception. It should be remembered that a “fertile man”, i.e. the man who caused the pregnancy is not identical to the concept of a “healthy” man in the reproductive sense, since in 30–40% of cases, anembryonic pregnancy is associated with low sperm quality (ESHRE, 2022).

Conclusion. Our data suggest that for Russian men, the following threshold values for sperm analysis should be used: for the term “oligospermia”, ejaculate volume is <1.7 ml, “oligozoospermia” means the sperm concentration <20 million/ml, for “asthenozoospermia” is defined as <24% progressively sperm motility, and “teratozoospermia” is diagnosed when <1% of morphologically normal sperms with Papanicolaou staining using “strict” criteria. In 95% of fertile men, a number of sperms with progressive motility was at least 21 million, when in 5% it was from 5 to 20 million. A value <5 million indicate a low probability of conception.

Key words: male infertility, sperm, ejaculate analysis, oligozoospermia, asthenozoospermia, teratozoospermia

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Bozhedomov V.A., Korneev I.A., Lipatova N.A., Bozhedomova G.E., Kamarina R.A., Nikolaeva M.A., Galimova E.F., Galimov Sh.N., Epanchintseva E.A., Pavlov V.N., Kamalov A.A. Reference values for basic ejaculate analysis from fertile men: Russian regional characteristics (multicenter cross-sectional retrospective study). *Urologia*. 2023;5:48–56
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.48-56>

Информация об авторах:

Божедомов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий клиникой «Мужского здоровья» Медицинского научно-образовательного центра (МНОЦ) и профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет (МГУ) имени М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член правления Российского общества урологов (РОУ), Москва, Россия; e-mail: vbozhedomov@mail.ru

Корнеев И.А. — д.м.н., профессор, медицинский директор Международного центра репродуктивной медицины, профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, заместитель председателя Российского общества урологов (РОУ) по образованию, Санкт-Петербург, Россия

Липатова Н.А. — врач клинической лабораторной диагностики ООО «Клиника мужского здоровья МЕД-КОД», Москва, Россия

Божедомова Г.Е. — медицинский технолог клиники «Мужское здоровье» Медицинского научно-образовательного центра (МНОЦ) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет (МГУ) имени М.В. Ломоносова» и ООО «Клиника мужского здоровья МЕД-КОД», Москва, Россия

Камарина Р.А. — врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Поликлиника №3» УДП РФ и ООО «Клиника мужского здоровья МЕД-КОД», Москва, Россия

Николаева М.А. — ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Галимова Э.Ф. — д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, профессор кафедры патологической физиологии, Уфа, Россия

Галимов Ш.Н. — д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой биологической химии, Уфа, Россия

Епанчинцева Е.А. — к.м.н., врач эндокринолог-андролог, с.н.с. лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» группа компаний «Мать и дитя», Новосибирск, Россия

Павлов В.Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО, первый заместитель председателя Российского общества урологов (РОУ) Уфа, Россия

Камалов А.А. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор Медицинского научно-образовательного центра (МНОЦ) и заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «высшего образования «Московский государственный университет (МГУ) имени М.В. Ломоносова», Президент РОО «Мужское здоровье», заместитель председателя Российского общества урологов (РОУ), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Author information:

Bozhedomov V.A. — Ph.D., MD, Head of the "Men's Health" Clinic, University Clinic of Lomonosov Moscow State University, professor at the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, leading researcher at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation, Board Member of the Russian Society of Urologists (RSU), Moscow, Russia; e-mail: vbozhedomov@mail.ru

Korneev I.A. — Ph.D., MD, professor, Medical Director of the International center of the Reproductive Medicine, professor at the Department of Urology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, vice-chairman of the Russian Society of Urologists (RSU), Saint Petersburg, Russia

Lipatova I.A. — physician at the Clinical Laboratory Diagnostics of LLC "Men's Health Clinic MED-CODE", Moscow, Russia

Bozhedomov G.E. — medical technologist at the "Men's Health" Clinic of the Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University by Lomonosov and LLC "Men's Health Clinic MED-CODE", Moscow, Russia

Kamarina R.A. — physician of clinical laboratory diagnostics of FGBU Polyclinic №3 of the ADP of the RF, Moscow, Russia and LLC "Men's Health Clinic MED-CODE", Moscow, Russia

Galimova E.F. — Ph.D., MD, professor, FGBOU VO Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, professor at the Department of Pathophysiology, Ufa, Russia

Nikolaeva M.A. — chief researcher of the Laboratory of Clinical Immunology of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Galimov Sh.N. — Ph.D., MD, professor, FGBOU VO Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Biochemistry, Ufa, Russia

Epanchintseva E.A. — Ph.D., endocrinologist and urologist-andrologist, senior researcher at the laboratory of endocrinology of FGBNU "Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine", assistant at the Department of Urology of Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia, LTD "Novosibirsk Center of Reproductive medicine", Group of companies "Mother and child", Novosibirsk, Russia

Pavlov V.N. — Ph.D., MD, professor, academician of RAS, rector of Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Urology with a course of postgraduate education of FGBOU VO Bashkir State Medical University, first vice-chairman of the Russian Society of Urologists (RSU), Ufa, Russia

Kamalov A.A. — Academician of the RAS, Ph.D., MD, professor, Director of Medical Scientific and Educational Center, Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine of Moscow State University by Lomonosov, President of RPO "Men's Health", vice-chairman of the Russian Society of Urologists (RSU), Moscow, Russia; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

А. А. Серегин^{1,2}, А. В. Серегин^{1,2}, К. Б. Колонтарев³, Н. А. Шустницкий^{1,2},
И. А. Чехонацкий², О. Б. Лоран^{1,2}

ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДОСТИЖЕНИЕ «ТРИФЕКТЫ» И «ПЕНТАФЕКТЫ» ПРИ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ С ОПУХОЛЮ

¹ Кафедра урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия;
² ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина, Москва, Россия; ³ Клиника урологии МГМСУ, Москва, Россия

Автор для связи: А. А. Серегин — доцент кафедры урологии и хирургической андрологии РМАНПО, Москва, Россия; e-mail: sasha.seregin@gmail.com

Введение. С целью оценки результатов резекции почки в современной литературе введены такие термины, как «трифекта» и «пентафекта». В настоящем исследовании изучена взаимосвязь между предоперационными характеристиками пациентов, а также самой опухоли и частотой достижения «трифекты» и «пентафекты» для лучшего предсказания исходов резекции почки.

Цель исследования: определить предоперационные факторы, влияющие на достижение «трифекты» и «пентафекты» при резекции почки с опухолью.

Материалы и методы. В период с января 2010 по декабрь 2019 г. в урологической клинике РМАНПО на базе ГКБ им. С. П. Боткина было выполнено 1218 органосохраняющих операций по поводу локализованного рака почки. Из проспективно ведомай базы данных мы ретроспективно исследовали следующие потенциальные прогностические факторы: со стороны характеристик пациентов — возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, уровень гемоглобина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), исходный уровень хронической болезни почек (ХБП); характеристики опухоли: оценка по шкале R.E.N.A.L., размер опухоли, интрапаренхиматозное расположение опухоли (ИПРО).

Результаты. Проанализированы результаты резекций почки у 1114 пациентов. «Трифекта» достигнута у 705 (78,0%) пациентов, а «пентафекта» — у 180 (28,5%) из 632 пациентов с известной СКФ через 12 мес. после операции. Размер опухоли менее 4 см (ОШ=3,17, 95% ДИ: 1,73–5,84; $p<0,001$), более низкая оценка по шкале R.E.N.A.L. (ОШ=3,37, 95% ДИ: 1,94–6,27; $p<0,001$) и экстрапаренхиматозное расположение опухоли (ОШ=2,78, 95% ДИ: 1,54–5,44; $p<0,001$) коррелируют с частотой достижения «трифекты». В случае «пентафекты» помимо перечисленного еще и СКФ менее 60 мл/мин (ОШ=2,73, 95% ДИ: 1,62–5,21; $p<0,001$) оказывает достоверное влияние на ее достижение после резекции почки.

Заключение. Предоперационная оценка опухоли по нефрометрической шкале и состояние функции почек перед операцией явились единственными критериями, связанными с «трифектой» и «пентафектой» результатами открытой резекции почки.

Ключевые слова: Опухоль почки, резекция почки, трифекта, пентафекта, рак почки

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Серегин А.А., Серегин А.В., Колонтарев К.Б., Шустницкий Н.А., Чехонацкий И.А., Лоран О.Б. Предоперационные факторы, влияющие на достижение «трифекты» и «пентафекты» при резекции почки с опухолью. Урология. 2023;5:57–62

Urology. 2023;5:57–62
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.57-62>

Введение. В настоящее время резекция почки давно заменила радикальную нефрэктомия в качестве золотого стандарта лечения локализованного рака почки [1–3]. Для дальнейшего повышения качества лечения пациентов с локализованным раком почки необходимо выработать стратегию органосохраняющего лечения, направленную на достижение лучшего функционального результата при гарантированной ее радикальности. Так, с целью оценки кратко- и долгосрочных результатов резекции почки (РП) в современной литературе появились такие термины, как «трифекта» и «пентафекта». «Трифекта» подразумевает оценку краткосрочных результатов РП и включает следующие показатели: время тепловой ишемии (ВТИ)

≤25 мин, отрицательный хирургический край, отсутствие послеоперационных осложнений Clavien–Dindo III и выше [4]. «Пентафекта» демонстрирует отдаленные послеоперационные результаты, включая помимо показателей «трифекты» сохранение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 90% и отсутствие повышения стадии хронической болезни почек (ХБП) на 12-й месяц после операции [5]. В настоящем исследовании продемонстрирована взаимосвязь между предоперационными характеристиками пациентов, а также самой опухоли и частотой достижения «трифекты» и «пентафекты» с целью выявления предикторов, влияющих на исходы резекции.

Цель исследования: определить предоперационные факторы, влияющие на достижение «трифекты» и «пентафекты» при резекции почки с опухолью.

Материалы и методы. В период с января 2010 по декабрь 2019 г. в урологической клинике РМАНПО на базе ГКБ им. С. П. Боткина было выполнено 1218 органосохраняющих операций по поводу локализованного рака почки. Критериями исключения явились ранее перенесенная РП ($n=24$), более одной удаленной опухоли во время РП ($n=37$), резекция единственной почки ($n=44$), отсутствие возможности участия в контрольном обследовании ($n=181$), отказ от участия в исследовании ($n=28$). Таким образом, финальная выборка составила 904 резекции почки.

Нами были проанализированы следующие потенциальные прогностические факторы: со стороны характеристик пациентов – возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, уровень гемоглобина, СКФ, исходный уровень ХБП; характеристики опухоли: оценка по шкале R.E.N.A.L. [6], размер опухоли, интрапаренхиматозное расположение опухоли (ИПРО); интра- и послеоперационные результаты – время тепловой ишемии (ВТИ), оценка хирургического края, послеоперационная СКФ. Осложнения были оценены в соответствии с международной классификацией Clavien–Dindo [7]. Все операции были выполнены одним и тем же хирургом, причем 58,2% ($n=535$) – с применением методики превентивного шва, описанной нами ранее [8, 9], в том числе 89,5% ($n=479$) без пережатия почечной ножки; остальные – по классической методике ($n=369$). Размер опухоли определялся по данным компьютерной томографии или в случае невозможности ее выполнения магнитно-резонансной томографии в трех проекциях, после чего выбирался наибольший из получившихся размер. Интра- или экстрапаренхиматозное расположение опухоли также

определялось по данным компьютерной томографии, где после поэтапного измерения ее размеров в трех проекциях было определено соотношение интра- и экстрапаренхиматозной части опухоли, по результатам чего и определялась вышеуказанная характеристика. Прогрессирование ХБП оценивалось спустя 12 мес. после операции, а СКФ рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), 2006. В качестве предоперационного показателя выбрана СКФ менее 60 мл/мин, т.к. такие параметры соответствуют хронической почечной недостаточности.

Для оценки взаимосвязи предоперационных характеристик с показателями достижения «трифекты» и «пентафекты» использовались модели логистической регрессии. Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) для числовых факторов были основаны на уменьшении предикторной переменной, эквивалентной межквартильному диапазону (25-й процентиль минус 75-й процентиль). В однофакторном анализе зависимостей нами был использован пошаговый метод Холма для поправки на множественное тестирование (т.е. $p<0,007$ считалось статистически значимым) [10]. Поскольку у нас было менее десяти показателей на предиктор, мы использовали регрессию LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator) как метод оценки коэффициентов линейной регрессионной модели, дополненный байесовским информационным критерием останова [11, 12]. Для окончательного формирования прогностической модели в структуру логистической регрессии были введены переменные, выбранные с помощью метода LASSO. Калибровка модели проводилась путем оценки фактической и прогнозируемой вероятности исхода. Для фактических результатов использовался метод Уилсона как метод оценки ДИ одной пропорции. Результатом моделей логистической регрессии с одной переменной явились данные оценки прогнозирования и

Т а б л и ц а 1

Предоперационные и послеоперационные характеристики пациентов после РП

Количество пациентов	904
Предоперационные данные пациентов	
Средний возраст (IQR), лет	61 (53, 69)
Мужчин, N (%)	523 (57,9)
Средний ИМТ (IQR), кг/м ²	28,7 (25,4, 32,1)
Артериальная гипертензия, N (%)	532 (58,8)
Сердечно-сосудистые заболевания, N (%)	223 (24,7)
СКФ менее 60 мл/мин, N (%)	170 (18,8)
Средний уровень гемоглобина (IQR), г/дл	13,8 (12,7, 14,7)
Предоперационные данные опухоли	
Размер опухоли более 4 см, N (%)	253 (28,0)
Средний балл по шкале R.E.N.A.L. (IQR)	8 (6,9)
Число интрапаренхиматозно расположенных опухолей, N (%)	185 (20,5)
Послеоперационные показатели	
Достижение «трифекты», N (%)	705 (78,0)
Достижение «пентафекты», N (%)	180 (28,5)
Гистологическое исследование опухоли	
Светлоклеточный ПКР, N (%)	505 (55,9)
Папиллярный ПКР, N (%)	127 (14,0)
Хромофобный ПКР, N (%)	53 (5,9)
Другой ПКР, N (%)	45 (5,0)
Онкоцитомы, N (%)	90 (10,0)
Другие доброкачественные типы, N (%)	83 (9,2)

IQR – межквартильный диапазон, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПКР – почечно-клеточный рак.

соответствующие 95% ДИ. Дискриминативность оценивалась с помощью анализа ROC-кривых. Все анализы проводились с использованием статистического программного обеспечения SAS (версия 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC) и SAS PROC HPGENSELECT.

Результаты. Проанализированы исходы РП у 1114 пациентов. Предоперационные данные пациентов и характеристики опухолей продемонстрированы в *табл. 1*.

Следуя *табл. 1*, «трифекта» была достигнута у 705 (78,0%) пациентов. Взаимосвязь элементов «трифекты» с предоперационными характеристиками продемонстрированы в *табл. 2*.

Из *табл. 2* следует, что размер опухоли, количество баллов шкалы R.E.N.A.L., а также расположение опухоли оказывают достоверное влияние на достижение «трифекты» после резекции почки, а именно: размер опухоли менее 4 см (ОШ=3,17, 95% ДИ: 1,73–5,84; $p<0,001$), более низкая оценка по шкале R.E.N.A.L. коррелирует с частотой достижения «трифекты» (ОШ [6 против 9]=3,37, 95% ДИ: 1,94–6,27; $p<0,001$), экстрапаренхиматозное расположение опухоли (ОШ=2,78, 95% ДИ: 1,54–5,44; $p<0,001$). В отношении других предоперационных характеристик достоверного влияния на частоту достижения «трифекты» выявлено не было ($p\geq 0,28$). Кроме этого ROC-анализ также продемонстрировал аналогичные результаты: в случае размера опухоли менее 4 см ROC AUC=0,63 (95% ДИ: 0,58–0,75), при оценке шкалы R.E.N.A.L. – 0,71 (95% ДИ: 0,63–0,78), а оценке экстрапаренхиматозного расположения опухоли – 0,61 (95% ДИ: 0,56–0,73). Однако при оценке вышеописанных параметров методом одномерного и многомерного анализов существенных различий в результатах выявлено не было лишь в случае шкалы R.E.N.A.L. Следует отметить, что такие параметры, как размер и расположение опухоли, являются элементами шкалы R.E.N.A.L., чем и можно объяснить полученные результаты. Учтя вышесказанное, нами был произведен дополнительный анализ шкалы R.E.N.A.L. путем деления последней на три категории (4–6, 7–9 и 10–12), что графически отображено на *рис. 1*.

В случае, когда шкала R.E.N.A.L. была в диапазоне от 4 до 6, 95,2% пациентов достигли «трифекты», – при значениях R.E.N.A.L. от 7 до 9 – 85,1% пациентов и лишь 64,8% пациентов достигли «трифекты» при R.E.N.A.L., равную 10–12. Площадь под ROC-кривой для вышеописанных категорий R.E.N.A.L. составила 0,71 (95% ДИ: 0,63–0,78), после кали-

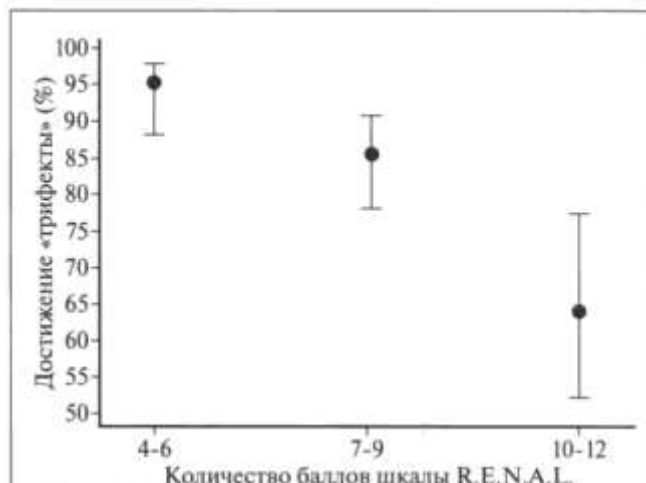


Рис. 1. Частота достижения «трифекты» в зависимости от количества баллов шкалы R.E.N.A.L.

бровки с использованием 1000 повторных выборок начальной загрузки – 0,71 (95% ДИ: 0,62–0,78).

Суммарно СКФ через 12 мес. после операции была определена у 632 пациентов в связи с тем, что у 30,1% пациентов ($n=272$) определение уровня креатинина по различным причинам не представилось возможным. Таким образом, «пентафакта» была достигнута у 180 (28,5%) пациентов. Взаимосвязь элементов «пентафекты» с предоперационными характеристиками продемонстрированы в *табл. 3*.

Как продемонстрировано в *табл. 3*, аналогично с «трифектой» размер опухоли менее 4 см (ОШ=2,61, 95% ДИ: 1,56–5,01; $p<0,001$), количество баллов шкалы R.E.N.A.L. менее 6 (ОШ [6 против 9]=2,91, 95% ДИ: 1,61–5,13; $p<0,001$) и экстрапаренхиматозное расположение опухоли (ОШ=2,42, 95% ДИ: 1,49–4,87; $p<0,001$) являются достоверными показателями, коррелирующими с частотой достижения «пентафекты». Кроме этого следует отметить, что в случае «пентафекты» достоверное влияние на ее достижение оказывает уровень СКФ менее 60 мл/мин (ОШ=2,73, 95% ДИ: 1,62–5,21; $p<0,001$). Вышеописанные результаты также были подтверждены посредством ROC-анализа: при оценке размера опухоли менее 4 см ROC AUC=0,61 (95% ДИ: 0,56–0,74), при оценке шкалы R.E.N.A.L. – 0,69 (95% ДИ:

Таблица 2
Влияние предоперационных характеристик на частоту достижения «трифекты» после РП ($n=904$)

Показатель	Однофакторный анализ частоты достижения «трифекты» после РП	
	ОШ (95% ДИ)	p-value
Возраст (53 и 69 лет)	1,04 (0,70–1,55)	0,90
Пол (женский и мужской)	1,21 (0,65–2,30)	0,54
ИМТ (25,4 и 32,1 кг/м ²)	1,07 (0,75–1,46)	0,73
Артериальная гипертензия (имеется и отсутствует)	1,28 (0,68–2,34)	0,53
ССЗ (имеется и отсутствует)	1,45 (0,70–2,78)	0,24
Уровень гемоглобина (12,7 и 14,7 г/дл)	0,85 (0,60–1,20)	0,32
СКФ (более или менее 60 мл/мин)	1,51 (0,73–2,84)	0,20
Размер опухоли (меньше и больше 4 см)	3,17 (1,73–5,84)	<0,001
Баллы шкалы R.E.N.A.L. (6 и 9 баллов)	3,38 (1,94–6,27)	<0,001
Расположение опухоли (экстра- или интрапаренхиматозно)	2,78 (1,54–5,44)	<0,001

ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) были оценены с помощью моделей логистической регрессии с одной переменной. После пошаговой поправки Холма для множественного тестирования значение $p<0,007$ считалось статистически значимым.

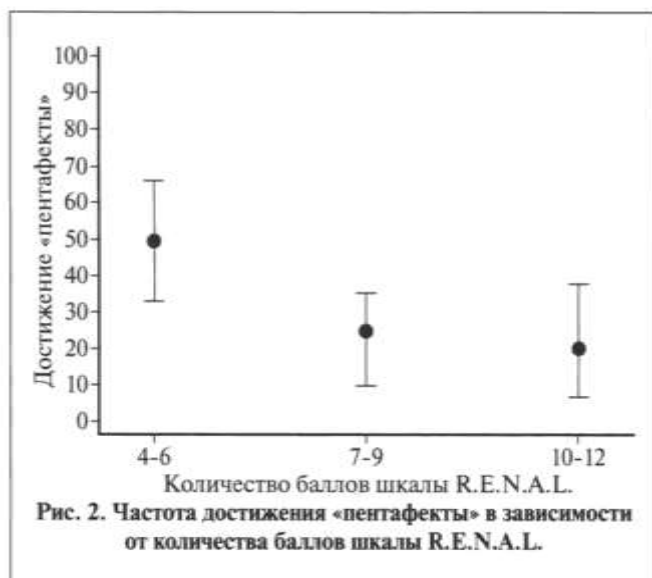


Рис. 2. Частота достижения «пентафакты» в зависимости от количества баллов шкалы R.E.N.A.L.

0,6–0,7), в случае экстрапаренхиматозного расположения опухоли – 0,58 (95% ДИ: 0,54–0,71), а СКФ менее 60 мл/мин – 0,57 (95% ДИ: 0,53–0,69).

С другой стороны, при использовании регрессии LASSO лишь шкала R.E.N.A.L. и уровень СКФ менее 60 мл/мин продемонстрировали себя в качестве предикторов достижения «пентафакты», что также подтвердилось методом одномерного и многомерного анализов. Далее, как и в случае с анализом достижения «трифакты», мы условно поделили шкалу R.E.N.A.L. аналогичным способом на три группы. Так, при баллах R.E.N.A.L. от 4 до 6 «пентафакта» была достигнута у 49,3% пациентов, у 24,1% пациентов с оценкой 7–9 и у 19,4% пациентов с оценкой 10–12 баллов, что графически отображено на рис. 2. В результате деления шкалы R.E.N.A.L. на подгруппы площадь под ROC-кривой стала немного меньше и составила 0,69 (95% ДИ: 0,61–0,71).

Обсуждение. Органосохраняющее хирургическое лечение является золотым стандартом лечения локализованного рака почек. В 2014 г. Европейская Ассоциация урологов включила в свои рекомендации выполнение резекции почки и при опухолях в стадии cT2 [13]. Примерно 25% пациентов с опухолями почек, нормальным предопера-

ционным уровнем креатинина и нормальной контралатеральной почкой имеют ХБП в стадии 3 и выше еще до операции, а у 16–40% пациентов ХБП развивается после операции [14]. Очевидно, что функциональные результаты резекции почки будут различными в зависимости как от характеристик самого пациента, так и от особенностей новообразования, что диктует необходимость исследования влияния предоперационных характеристик. На основании базы более чем в 1000 проведенных резекций почек нами было проанализировано влияние предоперационных характеристик пациента, операции и опухоли на достижение «трифакты» и «пентафакты». В настоящее время существует ряд доступных систем оценки сложности расположения опухолей.

В текущем исследовании была проанализирована одна из самых популярных шкал R.E.N.A.L. В результате нашего анализа выявлено, что размер опухоли, количество баллов шкалы R.E.N.A.L. и расположение опухоли достоверно влияют на частоту достижения «трифакты» и «пентафакты» после РП. Castellucci и соавт. [15] также анализировали предоперационные факторы, влияющие на достижение «трифакты» и «пентафакты», в результате чего определили возраст как предиктор достижения «пентафакты», а факторов, достоверно влияющих на достижение «трифакты», выявлено не было. Однако в вышеописанное исследование не включалась оценка опухоли по шкале R.E.N.A.L. Кроме того, в литературе описано, что с ростом баллов шкалы R.E.N.A.L. отмечается и рост ВТИ [16]. Kim и соавт. [17] также получили данные о том, что шкала R.E.N.A.L. является предиктором достижения «пентафакты», и кроме этого акцентируют внимание на оценке «L», как обладающей наибольшей прогностической ценностью для достижения «пентафакты» при опухолях T1a и T1b.

Таким образом, проведенный анализ демонстрирует отличные онкологические результаты резекции рака почки любых размеров и хорошие функциональные результаты лечения небольших опухолей почек. Эффективность сохранения функции почки снижается при операциях на больших по размеру опухолях и у пациентов с изначальным снижением функции почек. Полученные результаты десятилетнего опыта выполнения открытой резекции почки явились основой для оценки дальнейшего развития минимально-инвазивных методик в нашей клинике.

Таблица 3
Влияние предоперационных характеристик на частоту достижения «пентафакты» после РП (n=632)

Показатель	Однофакторный анализ частоты достижения «трифакты» после РП	
	ОШ (95% ДИ)	p-value
Возраст (55 и 70 лет)	1,01 (0,60–1,63)	0,97
Пол (женский и мужской)	1,06 (0,52–2,20)	0,91
ИМТ (25,9 и 33,3 кг/м ²)	1,01 (0,64–1,58)	0,98
Артериальная гипертензия (имеется и отсутствует)	1,84 (0,85–3,75)	0,01
ССЗ (имеется и отсутствует)	1,80 (0,76–4,82)	0,22
Уровень гемоглобина (12,8 и 14,7 г/дл)	0,95 (0,64–1,44)	0,76
СКФ (более или менее 60 мл/мин)	2,73 (1,62–5,21)	<0,001
Размер опухоли (меньше и больше 4 см)	2,61 (1,56–5,01)	<0,001
Баллы шкалы R.E.N.A.L. (6 и 9 баллов)	2,91 (1,65–5,31)	<0,001
Расположение опухоли (экстра- или интрапаренхиматозно)	2,42 (1,49–4,87)	<0,001

ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) были оценены с помощью моделей логистической регрессии с одной переменной. После поправочной поправки Холма для множественного тестирования значение $p < 0,007$ считалось статистически значимым.

Заключение. Предоперационная оценка опухоли по нефрометрической шкале и состояние функции почек перед операцией явились единственными критериями, связанными с «трифектами» и «пентафектами» результатами открытой резекции почки.

Поступила 22.01.2023
Принята в печать 16.08.2023
Received 22.01.2023
Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cozar J.M., Tallada M. Open partial nephrectomy in renal cancer: a feasible gold standard technique in all hospitals. *Adv Urol.* 2008;2008:916463. Doi: 10.1155/2008/916463. PMID: 18769498; PMCID: PMC2522334.
2. Van Poppel H., Joniau S., Goethuys H. Open partial nephrectomy for complex tumours and >4 cm: Is it still the gold standard technique in the minimally invasive era? *Arch Esp Urol.* 2013;66(1):129–138. PMID: 23406808.
3. Derweesh I.H., Staehler M., Uzzo R.G. A Return to the Days of Radical Nephrectomy as the "Gold Standard" for Localized Renal Cell Carcinoma? Not So Fast. *Eur Urol.* 2019;75(4):546–547. Doi: 10.1016/j.eururo.2019.01.003. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30655089.
5. Zargar H., Allaf M.E., Bhayani S. et al. Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multiinstitutional study. *BJU Int.* 2015;116:407–414. <https://doi.org/10.1111/bju.12933>
6. Kutikov A., Uzzo R.G. The RENAL nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009;182:844–853. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.035>
7. Dindo D., Demartines D., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205–213.
8. Indarokov T.R., Seregin A.V., Loran O.B., Shustitskiy N.A., Morozov A.D., Yandiev A.M., Bessolova O.V. Preventive hemostatic suture during open kidney resection as an option to preserve the renal function. *Cancer Urology.* 2017;13(3):39–45. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-39-45>. Russian (Индарокров Т.Р., Серегин А.В., Лоран О.Б., Шуститский Н.А., Морозов А.Д., Яндиев А.М., Бессолова О.В. Превентивный гемостатический шов при открытой резекции почки как один из способов сохранения почечной функции. *Онкоурология.* 2017;13(3):39–45. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-39-45>).
9. Seregin A.V., Shustitskiy N.A., Indarokov T.R., Morozov A.D., Bessolova O.V. Partial nephrectomy using preventive hemostatic suture in renal cell carcinoma patients. *Annaly khirurgii (Annals of Surgery, Russian journal).* 2016; 21 (4): 235–239. Doi: 10.18821/1560-9502-2016-21-4-235-239. Russian (Серегин А.В., Шуститский Н.А., Индарокров Т.Р., Морозов А.Д., Бессолова О.В. Резекция почки с превентивным швом при почечно-клеточном раке. *Анналы хирургии.* 2016; 21 (4): 235–239. Doi: 10.18821/1560-9502-2016-21-4-235-239).
10. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat.* 1979;6:65–70.
11. Peduzzi P., Concato J., Kemper E., Holford T.R., Feinstein A.R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:1373–1379.
12. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol.* 1996;58:267–288.
13. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015;67:913–924. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.005>
14. Lane B.R. et al. Surgically Induced Chronic Kidney Disease May be Associated with a Lower Risk of Progression and Mortality than Medical Chronic Kidney Disease. *Journal of Urology.* 2013;5(189):1649–1655.
15. Castellucci R., Primiceri G., Castellan P., Marchioni M., D'Orta C., Berardinelli F., Neri F., Cindolo L., Schips L. Trifecta and Pentafecta Rates After Robotic Assisted Partial Nephrectomy: Comparative Study of Patients with Renal Masses <4 and ≥4 cm. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(7):799–803. Doi: 10.1089/lap.2017.0657. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29493436.
16. Mayer W.A., Godoy G., Choi J.M., Goh A.C., Bian S.X., Link R.E. Higher RENAL nephrometry score is predictive of longer warm ischemia time and collecting system entry during laparoscopic and robotic-assisted partial nephrectomy. *Urology.* 2012;79:1052–1056. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.048>
17. Kim D.K., Kim L.H.C., Raheem A.A. et al. Comparison of trifecta and pentafecta outcomes between T1a and T1b renal masses following robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) with minimum 1 year follow up: can RAPN for T1b renal masses be feasible? *PLoS One.* 2016;11:e0151738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151738>

PREOPERATIVE FACTORS AFFECTING A RATE OF TRIFECTA AND PENTAFACTA ACHIEVEMENT AFTER PARTIAL NEPHRECTOMY

A.A. Seregin^{1,2}, A.V. Seregin^{1,2}, K.B. Kolontarev¹, N.A. Shustitskiy^{1,2}, I.A. Chekhonatskiy², O.B. Loran^{1,2}

¹S.P. Botkin city clinical hospital, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: A.A. Seregin – Ph.D., associate professor of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; e-mail: sasha.seregin@gmail.com

Introduction. Trifecta and pentafecta parameters have been described in modern literature to better define success following partial nephrectomy (PN). In this study an association between patient- and tumor-specific variables with achievement of trifecta and pentafecta was examined in order to better predict outcomes following PN.

Aim. To define preoperative parameters that predict achievement of trifecta and pentafecta following PN.

Materials and methods. A total of 1218 open PN were performed by a single experienced surgeon between Jan 2010 and Dec 2019 for localized renal cell cancer in S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital. From prospective database we retrospectively analyzed the patient-related (age, sex, body mass index, hypertension, cardiovascular disease, hemoglobin, estimated glomerular filtration rate [eGFR], preoperative chronic kidney disease stage) and tumor-related (R.E.N.A.L score, renal mass size and intraparenchymal tumor location index) as potential predictive factors.

Results. The outcomes of PN performed in 1114 patients were analyzed. Trifecta was achieved in 705 cases (78.0%). Among the 632 patients with eGFR available at 12 months following robot-assisted PN, pentafecta was achieved in 180 cases (28.5%). Tumor size less than 4 cm (OR= 3.17, 95% CI 1.73–5.84, $p<0.001$), extraparenchymal tumor location (OR= 2.78, 95% CI 1.54–5.44, $p<0.001$) and lower R.E.N.A.L score (6 vs 9) were all associated with increased odds of achieving trifecta (OR 3.37, CI=1.94–6.27, $p<0.001$). Preoperative eGFR less than 60 ml/min was associated with pentafecta achievement (OR=2.73, 95% CI 1.62–5.21, $p<0.001$) as well as above mentioned variables associated with trifecta.

Conclusion: Preoperative R.E.N.A.L score was the only variable associated with achieving trifecta and pentafecta following robot-assisted PN, while kidney function indicators was associated with pentafecta achievement.

Keywords: renal tumor, trifecta, pentafecta, partial nephrectomy, RCC

*The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Seregin A.A., Seregin A.V., Kolontarev K.B., Shustitskiy N.A., Chekhonatskiy I.A., Loran O.B. Preoperative factors affecting a rate of trifecta and pentafecta achievement after partial nephrectomy. *Urologia.* 2023;5:57–62*

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.57-62>

Информация об авторах:

Серегин А.А. – к.м.н., доцент, врач-уролог урологического отделения № 41 ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. e-mail: sasha.seregin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6627-2266, AuthorID: 198395.

Серегин А.В. – д.м.н., профессор, заведующий урологического отделения № 41 ГБУЗ города Москвы Городская клиническая

больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: av_seregin@mail.ru

Колонтарев К.Б. — д.м.н., профессор, заведующий онкоурологическим отделением ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого, профессор кафедры урологии МГМСУ, Москва, Россия; e-mail: kb80@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4511-5998

Шустицкий Н.А. — к.м.н., врач-уролог урологического отделения № 41 ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; e-mail: shustnick@yandex.ru

Чехонацкий И.А. — старший лаборант кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия; e-mail: ilya.est@yandex.ru

Лоран О.Б. — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель Клиники урологии ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, Москва, Россия; e-mail: oleg_loran@gmail.com

Author information:

Seregin A.A. — Ph.D., associate professor, urologist at the Department of Urology of GBUZ No 41 of c. Moscow named after S.P. Botkin of

the Moscow Health Department, associate professor at the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; e-mail: sasha.seregin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6627-2266, AuthorID: 198395.

Seregin A.V. — Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Urology of GBUZ No 41 of c. Moscow named after S.P. Botkin of the Moscow Health Department, professor at the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Head of the Urologic Department of S.P. Botkin city clinical hospital, Moscow, Russia; e-mail: av_seregin@mail.ru

Kolontarev K.B. — Ph.D., MD, Professor, Head of the Department of Oncourology of the Municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy, professor at the Department of Urology of Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kb80@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4511-5998

Shustitskiy N.A. — Ph.D., urologist at the Department of Urology of GBUZ No 41 of c. Moscow named after S.P. Botkin of the Moscow Health Department, Moscow, Russia; email: shustnick@yandex.ru

Chekhnatskiy I.A. — senior laboratory assistant at the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; e-mail: ilyaevdevp@gmail.com

Loran O.B. — Academician of RAS, Ph.D., MD, professor, Chief of the Department of Urology of GBUZ No 41 of c. Moscow named after S.P. Botkin of the Moscow Health Department, Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Honored Scientist of Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: olegloran@gmail.com

А. А. Курбанов, Я. Н. Чернов, Д. В. Чиненов, С. Р. Крюков, Е. В. Шпоть

ТРЕХТРОАКАРНАЯ ТЕХНИКА РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНОЙ ЧЕТЫРЕХТРОАКАРНОЙ ТЕХНИКОЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для связи: А. А. Курбанов — аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: asadulla10@mail.ru

Введение. С момента первого сообщения Ральфом Клейманом о лапароскопической нефрэктомии (ЛНЭ) в 1991 г. лапароскопические техники получили широкое распространение в хирургии почки. Н. Winfield и соавт. в 1993 г. была выполнена первая трансперитонеальная резекция почки, а в 1994 г. I. Gill и соавт. выполнили первую ретроперитонеальную резекцию почки. Все вышеперечисленные техники подразумевали использование четырех и более троакаров. Четвертый (дополнительный) троакар устанавливается для работы ассистента. Существует мнение, что в большинстве случаев можно обойтись без ассистентского троакара, при этом сохранив безопасность и эффективность техники. Поэтому целью данного исследования было сравнение безопасности и эффективности трехтроакарной и четырехтроакарной техник резекции почки.

Материалы и методы. В период с 2021 по 2023 г. 200 пациентов, которым была выполнена резекция по поводу опухоли почки, были рандомизированы для выполнения трех- или четырехтроакарной методик. **Результаты.** Между двумя группами не было различий в частоте достижения почечной трифекты. В группе трехтроакарного доступа было обнаружено 94 наблюдения почечной трифекты, а в группе четырехтроакарного доступа 95 наблюдений почечной трифекты.

Выводы. Трехтроакарная методика не уступает по безопасности и эффективности стандартной четырехтроакарной. Основными преимуществами трехтроакарной методики являются меньшая болезненность, низкая стоимость и меньшее количество послеоперационных рубцов.

Ключевые слова: лапароскопическая резекция почки, троакары, операционные порты, хирургическая техника

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Курбанов А.А., Чернов Я.Н., Чиненов Д.В., Крюков С.Р., Шпоть Е.В. Трехтроакарная техника резекции почки для лечения почечно-клеточной карциномы в сравнении со стандартной четырехтроакарной техникой: проспективное когортное исследование. Урология. 2023;5:63–68.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.63-68>

Введение. Почечно-клеточный рак (ПКР) — злокачественное новообразование почечной паренхимы, на долю которого приходится около 2% всех случаев диагностированного рака и смертей в мире, и прогнозируется увеличение этой доли во всем мире [1]. В 2019 г. в мире насчитывалось порядка 1,87 млн случаев (95% доверительный интервал — 1,73–2,03) с частотой новых случаев 372 тыс. человек в год [2]. Согласно данным Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD), смертность по причине ПКР составляла 6,95 на 100 тыс. населения [3]. По мере того, как все большее число стран переходит на западный образ жизни, прогнозируется дальнейшее быстрое увеличение глобального бремени ПКР. Случайные находки остаются основной формой диагностики ПКР, и, несмотря на новые возможности лечения, на поздних стадиях заболевания выживаемость крайне низкая.

В настоящее время органосохраняющая хирургия является основным методом лечения при локализованном раке почки. Кроме того, с целью снижения риска осложнений и улучшения клинических исходов лечения объем и подход к хирургическому вмешательству в значительной степени зависят от расположения опухоли, доступных ресурсов и анамнеза пациента. Ввиду этого необходимо совершенствование настоящих и разработка инновационных хирургических техник для лечения ПКР.

Эндовидеохирургическое лечение ПКР является золотым стандартом лечения неинвазивных злокачественных

новообразований. Тем не менее малоинвазивные методы также сопряжены с риском осложнений. Введение троакаров является одной из причин осложнений в эндовидеохирургии. Увеличение количества троакаров может приводить к усилению послеоперационной боли и повышению риска развития осложнений, связанных с возникновением гематом, раневой инфекции, грыж. В свете этого в последние годы были проведены многочисленные исследования техник, направленных на снижение хирургической морбидности путем ограничения размера и количества троакаров. К ним относятся лапароэндовидеохирургическая однопортовая хирургия (laparoendoscopic single-site surgery, LESS) и транслюминальная эндоскопическая хирургия через естественные отверстия (natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES) [4]. Тем не менее данные техники остаются экспериментальными и намного менее доступными по сравнению с различными лапароскопическими и робот-ассистированными методами. Ввиду вышесказанного выбор оптимального подхода установки троакаров критически важен для минимизации сопряженных осложнений, в особенности у пациентов с оперативными вмешательствами на органах брюшной полости в анамнезе. Согласно данным литературы, сосудистые повреждения возникают в 0,1–0,64% случаев лапароскопических операций, смертность при них составляет 15% и они являются причиной 81% смертей, связанных с повреждением при установке троакара [5]. Повреждения кишечника возника-

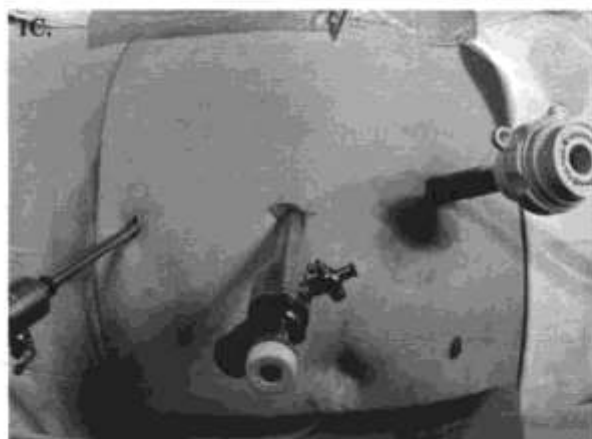


Рисунок. Расположение троакаров при трех- и четырехпортовом доступе

1A. 3 троакара на передней брюшной стенке слева

1B. 3 троакара на передней брюшной стенке слева

1C. 4 троакара, на передней брюшной стенке слева. 4-й троакар для работы ассистента (работа аспирационно-ирригационной системы, ретракция почки)

1D. 4 троакара, на передней брюшной стенке справа. 4-й троакар для ретракции печени

ют в 0,03–0,18% случаев, смертность составляет 2,5–5%, и повреждения кишечника являются причиной 19% смертей, связанных с установкой троакара. Большинство сосудистых и кишечных повреждений происходит в момент обеспечения доступа, и очень часто, примерно до 50% случаев, повреждение не диагностируется интраоперационно [6, 7]. Ретроспективное когортное исследование показало, что при лапароскопической резекции, в особенности правой почки, возрастает риск конверсии у пациентов с предшествующей холецистэктомией ввиду развития спаечного процесса и установка дополнительного троакара у такой группы пациентов повышает риск развития осложнений, связанных с установкой троакаров [8].

Многочисленные исследования указывают на эквивалентность или преимущества трехтроакарной техники в отношении кратко- и долгосрочных исходов при робот-ассистированных вмешательствах, в частности в абдоминальной хирургии [12, 13]. Так, в литературе отмечаются преимущества трехтроакарного метода при лапароскопической холецистэктомии, желудочном шунтировании, а также резекции печени. Трехтроакарная техника также широко обзревается в контексте робот-ассистированной хирургии. Однако систематический поиск выявил всего два исследования, изучающих методику трехтроакарной лапароскопической резекции почки на небольших выборках (14 и 12 пациентов).

Таким образом, внедрение трехтроакарной техники является актуальным в совершенствовании современной хирургии почки, и данное исследование было нацелено на оценку безопасности и эффективности трехтроакарной техники по сравнению со стандартной четырехтроакарной техникой.

Материалы и методы. Это проспективное когортное исследование, целью которого являлось сравнение двух хирургических подходов к резекции почки, проведенных в третичном хирургическом центре в Москве в 2021–2023 гг. В исследование были включены 200 пациентов, подвергшихся лапароскопической резекции почки. Когорта включала две группы пациентов, отличавшихся по количеству установленных троакаров для хирургического доступа.

Исследование предполагало эквивалентность новой трехтроакарной техники по сравнению с традиционным подходом с четырьмя троакарами по основному исходному критерию. Почечная трифекта являлась композитной первичной конечной точкой и определялась как наличие хотя бы одного из следующих элементов: тепловая ишемия менее 25 мин, и/или отрицательный хирургический край, и/или хирургические осложнения в соответствии с классификацией Клавье–Диндо менее 2 баллов. Для сравнения также использовались следующие параметры: время операции (время от разреза до ушивания раны), объем кровопотери, уровень креатинина, уровень гемоглобина, скорость клубочковой фильтрации.

В исследование были включены пациенты с первичным раком почки T1a–T2b. Критериями исключения являлись клиническая стадия $\geq T3a$, метастатический ПКР, интратанальные опухоли почки, наличие оперативных вмешательств на почках, отсутствие согласия на хирургическое лечение и отсутствие согласия на участие в исследовании.

Положение троакаров зависит от варианта доступа (см. рисунок). Расположение портов может изменяться по мере необходимости в зависимости от телосложения пациента и особенностей расположения почки и опухоли.

Т а б л и ц а 1

Демографические данные и сопутствующие заболевания участников исследования в группах трех- и четырехтроакарной резекций

	3 троакара (n=99)	≥4 троакара (n=101)	Всего (n=200)
Возраст, среднее (СО)	56,2 (11,1)	57,2 (10,7)	56,7 (10,9)
Пол (мужской), n (%)	62 (62,6)	61 (60,4)	123 (61,5)
Единственная почка, n (%)	0 (0)	0	0
Мочекаменная болезнь, n (%)	62 (62,6)	61 (60,4)	123 (61,5)
Кисты почек, n (%)	57 (57,6)	42 (41,6)	99 (49,5)
Аденома простаты, n (%)	50 (50,5)	61 (60,4)	111 (55,5)
Рак простаты, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Рак удаленной почки, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Гидронефроз, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Т а б л и ц а 2

Симптомы и лабораторные показатели участников исследования в группах трех- и четырехтроакарной резекций

	3 троакара (n=99)	≥4 троакара (n=101)	Всего (n=200)
Классическая триада, n (%)	14 (14,1)	8 (7,9)	22 (11,0)
Эритроциты до операции (х10 ⁹ /мл), среднее (СО)	4,71 (0,554)	4,61 (0,490)	4,66 (0,524)
Гемоглобин до операции (г/л), среднее (СО)	144 (13,7)	141 (14,1)	143 (13,9)
Креатинин до операции (мг/дл), среднее (СО)	0,964 (0,231)	0,964 (0,193)	0,964 (0,212)
RENAL балл, n (%)			
Высокий (10–12)	24 (24,2)	26 (25,7)	50 (25,0)
Средний (7–9)	48 (48,5)	49 (48,5)	97 (48,5)
Низкий (4–6)	26 (26,3)	25 (24,8)	51 (25,5)

Результаты исследования

Описание выборки

В анализ были включены 200 участников. В *табл. 1* приведены исходные характеристики исследуемой группы, включая демографические данные и сопутствовавшие урологические заболевания.

Таким образом, выборка была сопоставимой по базовым параметрам, которые могут оказывать влияние на

риск интра- и постоперационных осложнений, а также на отдаленные онкологические исходы, что свидетельствует о непредвзятости состава групп исследования.

Участники были сопоставимыми по клиническим проявлениям и лабораторным показателям (*табл. 2*), а также по характеристикам опухоли (*табл. 3*).

Доступ для выполнения органосохраняющего пособия (ОСП) в подавляющем большинстве случаев подбирался в соответствии с поверхностью опухолевого поражения:

Т а б л и ц а 3

Характеристики ПКР у участников исследования в группах трех- и четырехтроакарной резекций

	3 троакара (n=99)	≥4 троакара (n=101)	Overall (n=200)
Прогрессия опухоли, n (%)			
T1a	58 (58,6)	63 (62,4)	121 (60,5)
T1b	39 (39,4)	35 (34,7)	74 (37,0)
T2a	2 (2,0)	3 (3,0)	5 (2,5)
T2b	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3D-реконструкция КТ, n (%)	80 (80,8)	84 (83,2)	164 (82,0)
Пораженная сторона, n (%)			
Левая	44 (44,4)	56 (55,4)	100 (50,0)
Правая	55 (55,6)	45 (44,6)	100 (50,0)
Обе	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Локализация опухоли, n (%)			
Верхний сегмент	16 (16,2)	26 (25,7)	42 (21,0)
Средний сегмент	45 (45,5)	42 (41,6)	87 (43,5)
Нижний сегмент	36 (36,4)	33 (32,7)	69 (34,5)
Нет данных	2 (2,0)	0 (0)	2 (1,0)
Пораженная поверхность, n (%)			
Передняя	55 (55,6)	58 (57,4)	113 (56,5)
Задняя	44 (44,4)	43 (42,6)	87 (43,5)

Таблица 4
Сопряженность групп исследования в отношении первичной конечной точки

Почечная трифекта	Трехтроакарный доступ	Четырехтроакарный доступ
Да	94	95

Примечание. Хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса.
 $\chi^2=0.35106$, $df=1$, $p=0.5535$.

трансперитонеальный – 131 (65,5%), и ретроперитонеальный – 69 (34,5%). В группе 3-троакарной ($n=99$) резекции в 60 случаях был выполнен ретроперитонеальный доступ, в 39 – трансперитонеальный доступ. В группе 4-троакарной ($n=101$) резекции в 9 случаях был осуществлен ретроперитонеальный, в 92 трансперитонеальный доступы.

Первичная конечная точка

В табл. 4 представлена таблица сопряженности групп исследования в отношении первичной конечной точки, которая отражает количество наблюдений достижения почечной трифекты и отсутствия почечной трифекты в группах трехтроакарного и четырехтроакарного доступов соответственно. В группе трехтроакарного доступа было обнаружено 94 наблюдения почечной трифекты, а в группе четырехтроакарного доступа – 95 наблюдений почечной трифекты.

Вторичные конечные точки

Результаты линейной регрессии для сравнения количественных параметров между группами 3- и >3-троакарной резекции представлены в табл. 5. В группе трехтроакарной резекции продолжительность операции была в среднем на 7,26 мин дольше (95% ДИ: -15,87–1,36, $p=0,10$), но данная разница не была статистически значимой. Группы были сопоставимыми по объему интраоперационной кровопотери (32,17; 95% ДИ: -5,31–69,66, $p=0,09$) и изменению в значении гемоглобина после операции (0,12; 95% ДИ: -2,05–1,81, $p=0,90$), по данным параметрам не было обнаружено статистически значимой разницы между средними значениями. Напротив, увеличение концентрации креатинина было на 0,10 единиц больше в группе трехтроакарной резекции (95% ДИ: -0,04–0,15, $p<0,001$), уменьшение значения СКФ в группе трехтроакарной резекции было также более выражено, чем в контрольной группе (-8,32; 95% ДИ: -12,7 – -3,90, $p<0,001$) – обе разницы были статистически значимыми. Наркотические анальгетики в послеоперационном периоде не применялись, для анальгезии применялись НПВС (кетопрофен). На первые послеоперационные сутки больные начинали самостоятельно ходить по отделению, посещать процедурный кабинет и т.д. При этом показатель койко-дня между группами составил 6,18 против 6,75

в пользу 3-троакарной резекции, $p=0,172$ и статистически достоверно не различался.

Обсуждение. Результаты данного исследования указывают на сопоставимость исходов трех- и четырехтроакарной техник при осуществлении резекции почки, что подтверждает ценность внедрения данной техники. В данной выборке удалось достичь почечной трифекты у 94% пациентов без необходимости установки более трех троакаров. Кроме того, шанс достижения почечной трифекты был сопоставим между группами исследования без статистически значимой разницы между пропорциями. Важно отметить, что длительность тепловой ишемии, являющейся одним из основных предикторов постоперационной почечной недостаточности, не превышала 25 мин ни у одного участника исследования, что также говорит в пользу эквивалентности трех- и четырехтроакарной техник [14–16]. Отрицательный хирургический край был достигнут у 192/200 (96%) пациентов; среди остальных 8 участников положительный хирургический край был обнаружен у 4 пациентов в каждой группе; таким образом, в исследовании не наблюдалось разницы в онкологических результатах операции. У 33 (16,5%) пациентов был выявлен выраженный спаечный процесс в брюшной полости, 22 пациента из которых имели в анамнезе открытую хирургическую операцию (холецистэктомия, аппендэктомия), разделение спаек было выполнено с использованием ультразвукового скальпеля Harmonic, не было ни одного случая конверсии в лапаротомию из-за трудностей выделения почки, обусловленных спаечным процессом после предшествовавших операций. Дополнительные рассматриваемые параметры, включая продолжительность операции, изменение уровня креатинина, СКФ и гемоглобина, а также объем интраоперационной кровопотери также были сопоставимы между группами с небольшим статистически значимым увеличением креатинина и снижением значения СКФ в группе трехтроакарной резекции. Данная разница может быть сопряжена с незначительным увеличением продолжительности операции при выполнении оперативного вмешательства с помощью трех троакаров, тем не менее изменение такой амплитуды не является клинически значимым. Также

Таблица 5
Различия в количественных параметрах между группами 3- и >3-троакарной резекции: результат линейной регрессии, группа сравнения – трехтроакарная резекция

Показатель (зависимая переменная)	Коэффициент	95% доверительный интервал (ДИ)	p
Продолжительность операции, мин	7,26	-1,36–15,9	0,098
Объем интраоперационной кровопотери, мл	32,17	-5,31–69,7	0,092
Изменения в значении креатинина, мг/дл	0,10	0,04–0,15	<0,001
Изменения в значении гемоглобина, мг/дл	-0,12	-2,05–1,81	0,903
Изменения в значении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73 м ²	-8,32	-12,7– -3,90	<0,001
Всего наблюдений		199	
R ² /R ² скорректированный		0,022 / 0,007	

выявленная разница может быть связана с большей прева- лентностью кист почек в группе исследования (58%) по сравнению с группой четырехтроакарной резекции (42%), несмотря на ярко выраженную сопоставимость остальных характеристик пациентов и оперируемых опухолей.

Таким образом, трехтроакарная методика сравнима с методикой, требующей ассистента и четыре и/или более троакаров. Учитывая риски развития осложнений, связан- ных с установкой троакаров, включающие повреждение сосудов и внутренних органов, а также возникновение грыж в месте установке порта, как это отмечено в мировой литературе, данное направление может являться предпоч- тительным, в особенности в ситуациях, не требующих участия ассистента и при выборе ретроперитонеальной резекции [17–19]. В дополнение к снижению сопряженных рисков трехтроакарная техника обеспечивает улучшенный косметический результат, что повышает удовлетворенность пациента [20, 21].

Представленные результаты сопоставимы с предше- ствавшими исследованиями, оценивавшими трехтроакарную технику [12, 13]. Как было отмечено ранее, резекция почки рассматривается лишь в ограниченном объеме мировой литературы; тем не менее в ней присутствует информация о трехтроакарной методике для других вмешательств, кото- рые также показали эквивалентность стандартным методам с большим количеством троакаров.

Так, недавний систематический обзор и мета-анализ показал отсутствие статистически значимой разницы в отношении онкологических исходов, продолжительности операции и инцидентности осложнений при трехтроа- карной холецистэктомии [22]. Более того, было отмечено снижение числа койко-дней и необходимости в постопе- рационной анальгезии [22]. Также похожая техника была предложена для панкреатэктомии в качестве альтернативы стандартной шестипортовой методике, что показало экви- валентные результаты [23]. Таким образом, данное исследо- вание впервые напрямую сравнивает исходы трехтроакар- ного метода для резекции почки при ПКР, что оправдано аналогичными исследованиями для других вмешательств.

Тем не менее данная методика имеет определенные огра- ничения. Так, дополнительный троакар для работы assi- стента почти всегда необходим при вмешательствах в усло- виях нулевой тепловой ишемии, за исключением неболь- ших экстраренальных образований. Это справедливо также в случаях, когда в зоне резекции требуется работа аспира- ционно-иригационной системы для обеспечения лучшей видимости первому хирургу. Дополнительный троакар для работы ассистента также необходим при вмешательствах на более глубоко расположенных образованиях (синусные и интратренальные). Кроме того, ассистент может сыграть важную роль в поддержании стабильности при ротации почки. Важно отметить, что выбор использования опти- мального подхода зависит от конкретной хирургической ситуации и навыков команды хирургов. Ввиду повышенной сложности трехтроакарной техники, крутая кривая обуче- ния может усложнить ее освоение более молодым специа- листам, мы рекомендуем применять ее только опытным хирургам, владеющим техникой на экспертном уровне.

Заключение. В данном исследовании была установлена эквивалентность исходов трехтроакарного и четырехтроа- карного доступов для резекции почки. В свете риска раз- личных осложнений, связанных с установкой троакаров, и, соответственно, актуальности усилий, направленных на использование меньшего количества троакаров, представ- ленная трехтроакарная техника может быть предпочтитель-

ной для их минимизации. Когортные исследования с более длительным сроком наблюдения и рандомизированные контролируемые исследования трехтроакарной техники позволят повысить уровень доказательности представлен- ной гипотезы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Howlander N. et al. SEER cancer statistics review, 1975–2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2015.
3. Vos T. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. Olweny E., Faiena I., Han C. Laparoscopic partial nephrectomy: state of the art review. *Open Access Surgery.* 2014;59. Doi: 10.2147/OAS.S40275.
5. Krishnakumar S., Tambe P. Entry complications in laparoscopic surgery. *J Gynecol Endosc Surg.* 2009;1(1):4. Doi: 10.4103/0974-1216.51902.
6. Asfour V., Smythe E., Attia R. Vascular injury at laparoscopy: a guide to management. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2018;38(5):598–606. Doi: 10.1080/01443615.2017.1410120.
7. Krishnakumar S., Tambe P. Entry complications in laparoscopic surgery. *J Gynecol Endosc Surg.* 2009;1(1):4. Doi: 10.4103/0974-1216.51902.
8. Manno S., Dell'Atti L., Cicione A., Spasari A. Safety and efficacy of transperitoneal laparoscopic nephron sparing surgery in patients with previous abdominal surgery. *Urologia Journal.* 2021;88(1):14–20. Doi: 10.1177/0391560320921728.
9. Clayman R.V. et al. Laparoscopic Nephrectomy: Initial Case Report. *Journal of Urology.* 1991;146(2 Part 1):278–282. Doi: 10.1016/S0022-5347(17)37770-4.
10. Bianchi A., Cianflone F., Migliorini F., Cerruto M.A., Tafuri A., Antonelli A. Retroperitoneal approach for robot-assisted partial nephrectomy: a step-by-step description of surgical technique. *Mini-invasive Surgery.* 2021. Doi: 10.20517/2574-1225.2021.64.
11. Baio R. et al. Incidence rate and management of diaphragmatic injury during laparoscopic nephrectomies: single-center experience. *J Surg Case Rep.* 2022;6. Doi: 10.1093/jscr/rjac127.
12. Al-Azawi D., Houssein N., Rayis A.B., McMahon D., Hehir D.J. Three-port versus four-port laparoscopic cholecystectomy in acute and chronic cholecystitis. *BMC Surg.* 2007;7(1):8. Doi: 10.1186/1471-2482-7-8.
13. Schulze L., Dubeux V.T., Milfont J.C.A., Peçanha G., Ferrer P., Cavalcanti A.G. Analysis of surgical and histopathological results of robot-assisted partial nephrectomy with use of three or four robotic arms: an early series results. *International Braz J Urol.* 2022;48(3):493–500. Doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2021.0495.
14. Mir M.C., Pavan N., Parekh D.J. Current Paradigm for Ischemia in Kidney Surgery. *Journal of Urology.* 2016;195(6):1655–1663. Doi: 10.1016/j.juro.2015.09.099.
15. Crocero F. et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Decline at 1 Year After Minimally Invasive Partial Nephrectomy: A Multimodel Comparison of Predictors. *Eur Urol Open Sci.* 2022;38:52–59. Doi: 10.1016/j.euros.2022.02.005.
16. Makevičius J., Čekauskas A., Želvys A., Ulys A., Jankevičius F., Miglinas M. Evaluation of Renal Function after Partial Nephrectomy and Detection of Clinically Significant Acute Kidney Injury. *Medicina (B Aires).* 2022;58(5):667. Doi: 10.3390/medicina58050667.
17. de Beaux A.C., East B. Thoughts on Trocar Site Hernia Prevention. A Narrative Review. *Journal of Abdominal Wall Surgery.* 2022;1. doi: 10.3389/jaws.2022.11034.
18. Nofal M.N., Yousef A.J., Hamdan F.F., Oudat A.H. Characteristics of Trocar Site Hernia after Laparoscopic Cholecystectomy. *Sci Rep.* 2020;10(1):2868. Doi: 10.1038/s41598-020-59721-w.
19. Ciscar A., Badia J.M., Novell F., Bolívar S., Mans E. Incidence and risk factors for trocar-site incisional hernia detected by clinical and

- ultrasound examination: a prospective observational study. *BMC Surg.* 2020;20(1):330. Doi: 10.1186/s12893-020-01000-6.
20. Raakow J., Klein D., Barutcu A.G., Biehl M., Pratschke J., Raakow R. Single-port versus multiport laparoscopic surgery comparing long-term patient satisfaction and cosmetic outcome. *Surg Endosc.* 2020;34(12):5533–5539. Doi: 10.1007/s00464-019-07351-3.
 21. Ozbasli E., Takmaz O., Albayrak N., Gungor M. Cosmetic Outcome of Robotic Surgery Compared to Laparoscopic Surgery for Benign Gynecologic Disease. *JSL: Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons.* 2022;26(2):e2021.00081. Doi: 10.4293/JSL.2021.00081.
 22. Nip L., Tong K.-S., Borg C.M. Three-port versus four-port technique for laparoscopic cholecystectomy: systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2022;6(2). doi: 10.1093/bjsopen/zrac013.
 23. Floyd T., Seok D., Jacobs M. Three-Port Laparoscopic Spleen-Preserving Distal Pancreatectomy with Splenic Vessel Preservation. *JSL: Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons.* 2022;26(2):e2021.00087. Doi: 10.4293/JSL.2021.00087.

Поступила 29.07.2023

Принята в печать 16.08.2023

Received 29.07.2023

Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

THREE-TROCAR PARTIAL NEPHRECTOMY FOR THE TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA COMPARED WITH THE STANDARD FOUR-TROCAR TECHNIQUE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

A.A. Kurbanov, Ya.N. Chernov, D.V. Chinenov,
S.R. Kryukov, E.V. Shpot

Institute for Urology and Human Reproductive Health
of FGAOU I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Corresponding author: A.A. Kurbanov – Ph.D. student at the
Institute for Urology and Human Reproductive Health of FGAOU
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,
Russia; e-mail: asadulla10@mail.ru

Introduction. Since the first report of laparoscopic nephrectomy by R.V. Clayman in 1991, laparoscopic techniques have become widespread in renal procedures. H.N. Winfield et al. performed the first transperitoneal partial nephrectomy in 1993, while I. Gill et al. described the first retroperitoneal partial nephrectomy one year later. All of the above techniques involved the use of four or more trocars. The fourth (additional) trocar is put for the assistant. There is an opinion that in most cases it is possible to perform partial nephrectomy without an assistant trocar, while maintaining the safety and efficiency of the procedure.

Aim. To compare the safety and efficiency of three-trocar and four-trocar partial nephrectomy.

Materials and methods. Between 2021 and 2023, a total of 200 patients were randomized to three- or four-trocar partial nephrectomy.

Results. There was no difference in the rate of achieving renal trifecta between the two groups. In the three-trocar group, 94 cases of renal

trifecta were found, while in the four-trocar group, there were 95 patients with renal trifecta.

Conclusions. The three-trocar technique is not inferior in safety and efficiency to the standard four-trocar technique. The main advantages of the three-trocar technique are less pain, cost and post-operative scarring.

Key words: laparoscopic partial nephrectomy, trocars, laparoscopic ports, surgical technique

The authors declare no conflict of interest. For citation: Kurbanov A.A., Chernov Ya.N., Chinenov D.V., Kryukov S.R., Shpot E.V. Three-trocar partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma compared with the standard four-trocar technique: a prospective cohort study. Urologia. 2023;5:63–68.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.63-68>

Информация об авторах:

Курбанов А.А. – аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: asadulla10@mail.ru

Крюков С.Р. – студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: s.kryukov78@gmail.com

Чернов Я.Н. – к.м.н., врач-уролог Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: yarik.chernov@mail.ru

Чиненов Д.В. – к.м.н., доцент Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: chinenovdv@rambler.ru

Шпот Е.В. – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: shpot@inbox.ru

Author information:

Kurbanov A.A. – Ph.D. student at the Institute for Urology and Human Reproductive Health of FGAOU I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: asadulla10@mail.ru

Kryukov S.R. – 6-year student, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: s.kryukov78@gmail.com

Chernov Ya.N. – Ph.D., urologist at the Institute for Urology and Human Reproductive Health of FGAOU I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: yarik.chernov@mail.ru

Chinenov D.V. – Ph.D., associate professor at the Institute for Urology and Human Reproductive Health of FGAOU I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: chinenovdv@rambler.ru

Shpot E.V. – Ph.D., MD, professor at the Institute for Urology and Human Reproductive Health of FGAOU I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: shpot@inbox.ru

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЭКСТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», Волжский, Россия;² ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград, Россия

Автор для связи: В. П. Зипунников — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград, Россия; врач-уролог Волгоградского областного уронефрологического центра, Волжский, Россия; vzipunnikov@yandex.ru

Введение. Лапароскопическая радикальная цистэктомия (ЛРЦ) постепенно зарекомендовала себя в качестве надежного малоинвазивного метода лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП), позволяющего существенно уменьшать число осложнений. Однако у пожилых людей и пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями выполнение ЛРЦ все еще сопровождается высоким риском развития осложнений.

В литературе можно найти лишь отдельные сообщения об использовании экстраперитонеального доступа для ЛРЦ. В то же время большой опыт выполнения лапароскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии (ЛЭРП) и ретроперитонеоскопических операций на почке показал существенные преимущества внебрюшинного доступа.

Материалы и методы. В 2017–2021 гг. в нашей клинике были выполнены лапароскопические экстраперитонеальные радикальные цистэктомии (ЛЭРЦ) четырем пациентам мужского пола с опухолями, поразившими мочевой пузырь T2–T4. Все пациенты имели серьезные сопутствующие заболевания. У всех, кроме одного, пациентов до выполнения цистэктомии был гистологически верифицирован мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря G2–G3. У двух из них была обнаружена инвазия в области задней уретры. У одного пациента была выявлена аденокарцинома предстательной железы (индекс Глисона — 5+3=8) с прорастанием стенки мочевого пузыря и развитием уретерогидронефроза, ХБП 3–4.

Результаты. Все операции были выполнены полностью лапароскопически экстраперитонеально. В одном случае этап деривации мочи был осуществлен трансперитонеально в сигма-конduit. Двум пациентам была одномоментно выполнена ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия: с одной (у пациента с единственной функционирующей почкой) и с двух сторон соответственно. Пациенту с ХБП 5, находившемуся на постоянном диализе, одномоментно были выполнены ретроперитонеоскопические нефрэктомии с обеих сторон.

У двух пациентов цистэктомия была выполнена по жизненным показаниям из-за рецидивирующих кровотечений, не купируемых другими средствами. Максимальная интраоперационная кровопотеря не превышала 500 мл. Гемотрансфузии не потребовались ни у одного пациента. Восстановление функции ЖКТ наблюдалось в течение 24–36 ч после вмешательства.

Заключение. Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистэктомия — воспроизводимый минимально инвазивный метод оперативного лечения рака мочевого пузыря, который имеет преимущества в отношении послеоперационного восстановления пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Использование экстраперитонеального доступа может быть рациональной альтернативой для выполнения «спасительной» цистпростатэктомии у пациентов. Необходимо большее число наблюдений для определения места метода в оперативном лечении инвазивного рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: лапароскопическая радикальная цистэктомия, экстраперитонеальный доступ, инвазивный рак мочевого пузыря

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Перлин Д.В., Зипунников В.П., Шманев А.О., Куликов П.А., Даньков Я.Н. Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистэктомия. Урология. 2023;5:69–74.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.69-74>

Введение. Рак мочевого пузыря — одно из довольно частых онкоурологических заболеваний среди мужчин, в особенности пожилого возраста [1]. Радикальная цистэктомия продолжает оставаться «золотым» стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). В результате быстрого развития лапароскопии в течение последних десятилетий лапароскопическая радикальная цистэктомия (ЛРЦ) постепенно зарекомендовала себя в качестве надежного малоинвазивного метода лечения МИРМП, позволяющего существенно уменьшать число осложнений. Однако у пожилых людей и пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями выполнение ЛРЦ все еще сопровождается высоким риском развития осложнений. Это во многом обусловлено низкой толерантностью таких пациентов к относительно продолжительному времени операции, длитель-

ному пребыванию в положении Транделенбурга и прежде всего значительному повышению внутрибрюшного давления [2]. Хотя целесообразность выполнения ЛРЦ у пожилых и соматически ослабленных пациентов все еще дискутируется [3, 4], некоторые исследования показали относительную безопасность вмешательства для отобранных случаев [2, 5].

Традиционно ЛРЦ выполняют трансперитонеальным доступом, в основном воспроизводя хирургическую технику, надежно зарекомендовавшую себя при открытых операциях. В литературе можно найти лишь отдельные сообщения об использовании экстраперитонеального доступа для ЛРЦ [6, 7]. В то же время большой накопленный нами опыт выполнения лапароскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии (ЛЭРП) и ретроперитонеоскопических операций на почке показал существенные преимущества вне-

брюшинного доступа. В этой работе мы приводим начальный опыт выполнения лапароскопической радикальной цистэктомии экстраперитонеальным доступом соматически ослабленным пациентам.

Материалы и методы. В 2017–2021 гг. в нашей клинике были выполнены экстраперитонеальные лапароскопические радикальные цистэктомии (ЛЭРЦ) четырем пациентам мужского пола. Все пациенты имели серьезные сопутствующие заболевания (табл. 1).

У всех, кроме одного, пациентов до выполнения цистэктомии был гистологически верифицирован мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря G2–G3. Предоперационный клинический диагноз был установлен на основании предварительно выполненных повторных трансуретральных резекций (в большинстве случаев с внутривезикулярной химиотерапией) мочевого пузыря (ТУР), данных магнито-резонансных и/или рентген-компьютерных томографий, результатов кардиологического обследования. Во всех случаях рак мочевого пузыря имел рецидивирующий прогрессивный характер. У двух пациентов была обнаружена инвазия в области задней уретры. У одного пациента была выявлена аденокарцинома предстательной железы (индекс Глиссона – 5+3=8) с прорастанием стенки мочевого пузыря и развитием уретерогидронефроза, ХБП 3–4.

В выборе экстраперитонеального доступа мы основывались прежде всего на наличии у пациента факторов риска в отношении длительного повышения внутрибрюшинного давления (ИБС, анемии, НК II–III ХБП), повторных предшествующих операций на органах брюшной полости. Кроме

того, доступ использовали преимущественно в случаях, когда не планировали деривацию мочи с использованием сегмента кишки. Например, у пациентов с отсутствием функции обеих почек или ситуационным предпочтением уретерокутанеостомии (тяжелые сопутствующие заболевания, небольшая ожидаемая продолжительность жизни).

Методика лапароскопической экстраперитонеальной радикальной цистпростатэктомии

Пациента располагали на столе в умеренном положении Транделенбурга. Первичный доступ (1 см правее пупка) после 1,5–2,0 см разреза кожи подкожной клетчатки и апоневроза осуществляли пальцем позади прямой мышцы живота ниже *linea arcuata*. Экстраперитонеальное рабочее пространство формировали с помощью введенного баллона, наполняя его 900–1200 мл воздуха (рис. 1). Порты (один для камеры и четыре рабочих) располагали таким же образом, как при выполнении лапароскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии. Во всех случаях мы использовали 10-мм лапароскоп-300.

Под контролем лапароскопа идентифицировали левый семенной канатик. Тазовую брюшину аккуратно тупо отслаивали от семявыносящих протоков в краниальном направлении до визуализации общих подвздошных сосудов и мочеточника. Лимфодиссекцию осуществляли, следуя общим, наружным, внутренним подвздошным и обтураторным сосудам последовательно справа и слева. Дистальный отдел левого мочеточника мобилизовали до мочевого пузыря, клипировали и пересекали с помощью LigaSure (рис. 2).

Основные сведения о пациентах

Таблица 1

Основные характеристики	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Возраст, лет	65	59	74	61
ИМТ, кг/м ²	32	22,7	22,4	26,9
Период с момента обнаружения заболевания, мес.	12	4	5	4
Число предшествующих ТУРП	5	2	3	2
Стадия заболевания	pT2N0M0; G2	pT4N0M0; G3 Аденокарцинома предстательной железы	pT3N1M1; G3	pT2N0M0; G2
Гемоглобин, г/л	92	95	89	115
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	530*	195	220	115
Предшествующие операции на органах брюшной полости	Нет	Повторные открытые операции по поводу мезателиомы брюшной полости. Дренирование абсцесса предстательной железы, эпицистостомия. Двусторонняя нефростомия	Пункционная цистостомия. Двусторонняя чрескожная пункционная нефростомия. Двусторонняя селективная эмболизация пузырных артерий	Предшествующие: открытые операции по поводу прободной язвы желудка; спаечной непроходимости
Дополнительные факторы риска	Хроническая болезнь почек (ХБП)-5, сахарный диабет, артериальная гипертензия, постоянная почечно-заместительная терапия гемодиализом	Левосторонний гидронефроз, Повторные кровотечения, длительно функционирующая эпицистостома, ХБП-3–4	Повторные кровотечения, двусторонний уретерогидронефроз, отдаленные метастазы в легкие. ИБС ХСН 2-го ФК, коронарное стентирование, постоянный кардиостимулятор в течение 10 лет, аортокоронарное шунтирование 7 мес. до цистэктомии, ХБП-2	Гипертоническая болезнь III
Баллы по ASA	III	III	IV	III

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек. ИБС ХСН-2 ФК – ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность 2-го функционального класса.

* Постоянная почечно-заместительная терапия гемодиализом.

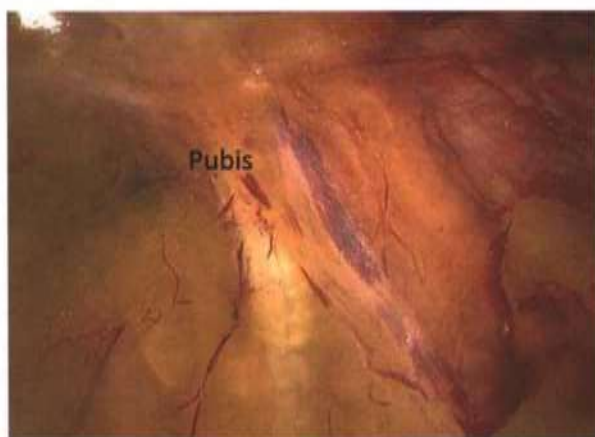


Рис. 1. Формирование экстраперитонеального рабочего пространства баллоном

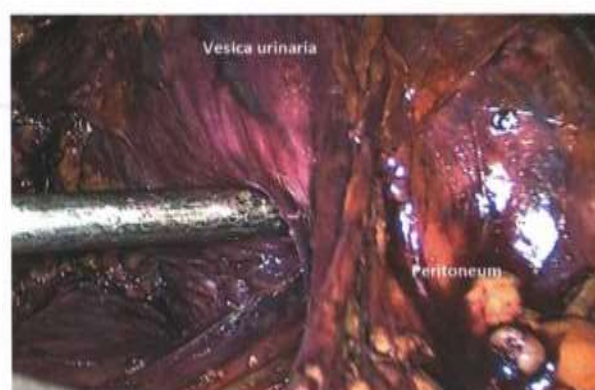


Рис. 3. Мобилизация задней стенки мочевого пузыря

Аналогичные манипуляции выполняли с правой стороны. Брюшину отсепаровывали преимущественно тупым путем от передней поверхности и верхушки мочевого пузыря. Урахус пересекали с помощью Ligasure. Далее мобилизовывали заднюю стенку мочевого пузыря (рис. 3). Если заднюю поверхность пузыря не удавалось полностью отделить от брюшины, продолжали остальные этапы выделения. В этом случае после полной мобилизации пузыря вместе с ним отсекали неотделяемый фрагмент брюшины. План диссекции продолжали в направлении семенных пузырьков и семявыносящих протоков. Обычно оба листка фасции Денонвиллье отсепаровывали от прямой кишки, оставляя их на семенных пузырьках и простате.

Последовательно слева и справа лигировали и пересекали семявыносящие протоки, ветви пузырных артерий, ножки предстательной железы также с помощью Ligasure (рис. 4).

После полного освобождения мочевого пузыря с предстательной железой и семенными пузырьками таким же образом обрабатывали и пересекали пубопростатические связки и дорзальный сосудистый комплекс. Проксимальный конец уретры клипировали или ушивали, затем пересекали (рис. 5). При необходимости удаления уретры дистальный конец выделяли на небольшом протяжении и отмечали лигатурой или клипсой. Уретрэктомия выполняли после удаления препарата через тот же надлонный доступ.

После завершения цистэктомии в зависимости от клинической ситуации одновременно выполняли ретроперитонеоскопическую нефрэктомия либо уретерокутанеостомию (рис. 6).

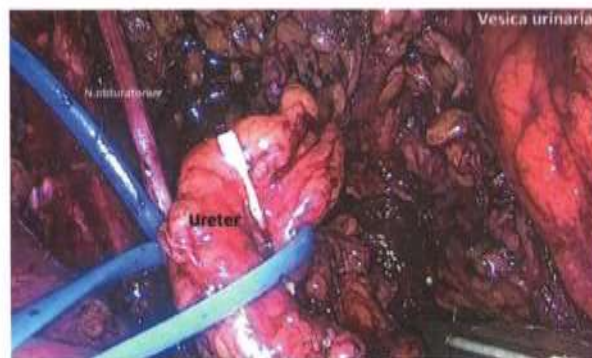


Рис. 2. Клипирование левого мочеточника

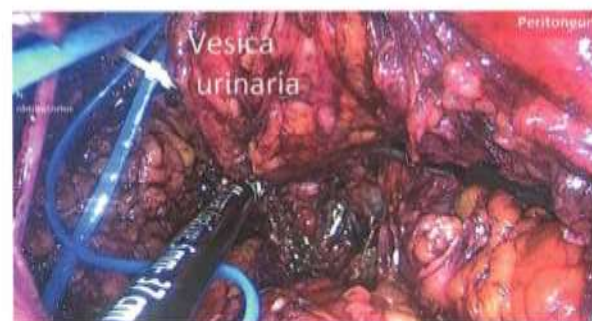


Рис. 4. Лигирование и пересечение сосудистых ножек мочевого пузыря



Рис. 5. Клипирование и пересечение уретры

Одному пациенту ретроперитонеоскопическая нефрэктомия справа (нефункционирующей почки) была выполнена отсроченно через 3 нед. после лапароскопической экстраперитонеальной цистпростатэктомии и уретерокутанеостомии слева. В любом случае вмешательства выполняли лапароскопически экстраперитонеальным доступом, основываясь на приведенных выше соображениях. Пациенту с ХБП 5, находившемуся на постоянном диализе, одновременно были выполнены ретроперитонеоскопические нефрэктомии с обеих сторон. Двум другим была выполнена ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия: с одной (у пациента с единственной функционирующей почкой) или с двух сторон. Еще одному пациенту деривация мочи произведена в конduit из сигмовидной кишки (в связи с значительным вовлечением в спаечный процесс подвздошной кишки).

Двум пациентам с поражением области задней уретры были дополнительно выполнены уретрэктомии. Одному из

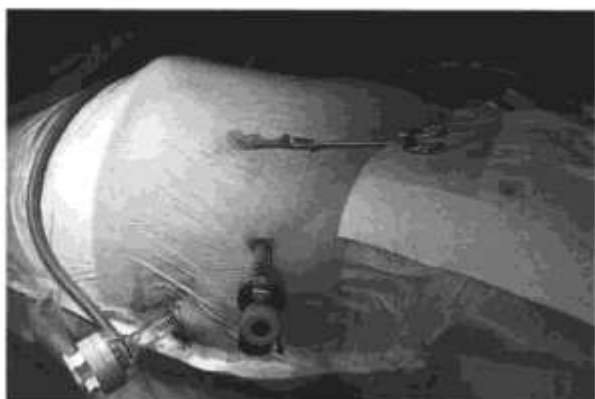


Рис. 6. Ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия справа: выведение культи мочеточника на кожу

них уретрэктомия была выполнена одномоментно через надлонный доступ для извлечения препарата мочевого пузыря, другому – отсеченно промежностным доступом.

Результаты. Все операции были выполнены полностью эндоскопически экстраперитонеально. Конверсии в открытое вмешательство не потребовалось ни в одном случае.

Общая продолжительность всех этапов операции составила 250–490 мин с учетом репозиционирования пациента, перемещения операционной бригады и т.п. Максимальная кровопотеря не превышала 500 мл. Гемотрансфузии не потребовались ни одному пациенту (табл. 2). Значимых интраоперационных осложнений отмечено не было. При изучении макропрепарата число удаленных лимфатических узлов составило 9–13, у одного пациента были обнаружены пораженные лимфатические узлы.

Полное восстановление функции ЖКТ (первый стул) наблюдалось в течение 24–36 ч после вмешательства. У пациентов с ХБП 5 почечно-заместительная терапия была возобновлена через 24–36 ч после окончания операции.

Ближайший послеоперационный период у всех пациентов протекал без существенных особенностей. Двум пациентам проводилась адъювантная химиотерапия, одному из них дополнительно лучевая. Период наблюдения составил 4–55 мес. Один пациент умер от прогрессии заболевания через 7 мес. после операции.

Обсуждение. Радикальная цистэктомия даже в лапароскопическом исполнении представляет достаточно объемное оперативное вмешательство, нередко сопровождающееся послеоперационными осложнениями. Многие из них так или иначе связаны с органами брюшной полости. Сохранение целостности париетальной брюшины считают важным условием скорейшего восстановления функции кишечника [8]. При трансперитонеальной радикальной цистэктомии большой фрагмент брюшины удаляется с мочевым пузырем. Контакт тонкой кишки с деперитонезированной стенкой таза сопровождается воспалительной реакцией, выделением фибрина и может приводить к динамической кишечной непроходимости [9]. Сохранение целостности брюшины может предотвращать воспалительные реакции, вызванные контактом тонкого кишечника со стенкой таза [10]. В ранее проведенном исследовании показано, что выполнение лапароскопической цистэктомии экстраперитонеальным доступом сопровождается меньшим периодом до возобновления приема жидкости и восстановления функции ЖКТ.

Ни у одного из наших пациентов не было признаков послеоперационного пареза кишечника. Более того, полное восстановление пассажа по ЖКТ отмечалось в течение 24–36 ч после вмешательства (52 ч у пациента с деривацией мочи в кишечный конduit). Энтеральное питание начинали уже в первые послеоперационные сутки. Это имеет существенное значение для пациентов с анемией, гипоальбуминемией на фоне осложнений и для пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Некоторые преимущества экстраперитонеального доступа ранее были показаны в работах, посвященных лапароскопической простатэктомии и резекции мочевого пузыря [11, 12].

С определенными сложностями можно столкнуться при отделении брюшины от задневерхней поверхности пузыря.

Основные особенности и результаты лечения

Таблица 2

Основные особенности	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Объем интраоперационных манипуляций	Радикальная цистростатэктомия, уретрэктомия, билатеральная ретроперитонеоскопическая нефрэктомия	Радикальная цистростатэктомия, ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия слева. Отсеченная ретроперитонеоскопическая нефрэктомия справа	Радикальная цистростатэктомия, билатеральная ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия, уретрэктомия	Радикальная цистростатэктомия, формирование кондута из сигмовидной кишки
Продолжительность операции	490	250	360	310
Объем кровопотери, мл	200	500	150	230
Восстановление функции ЖКТ, ч	24	30	28	52
Противоопухолевая терапия	Нет	Адъювантная терапия агонистами ЛПРГ. Дистанционная лучевая терапия ложа предстательной железы через 3 мес. после операции	Три цикла химиотерапии (гемцитабин, карбоплатин) — прогрессия. Иммунотерапия пембролизумабом в течение последних 3 мес.	Нет
Период наблюдения, мес.	55	6	8	4
Послеоперационное течение	Нет признаков прогрессии	Нет явных признаков прогрессии, ПСА=0,1 нг/мл	Прогрессия заболевания, смерть через 7 мес.	Нет признаков прогрессии

Ранее проведенные исследования показали очень низкую вероятность вовлечения брюшины при опухолях мочевого пузыря T1–T2 [13]. Возможно, применение экстраперитонеального доступа может оказаться онкологически неоправданным при стадии T3. С другой стороны, выделение задневерхней поверхности пузыря обычно выполняют на заключительном этапе мобилизации и при плотной адгезии этот фрагмент брюшины может быть удален вместе с мочевым пузырем. Таким образом мы поступили в одном из приведенных случаев.

В связи с малым числом наблюдений мы не проводили сравнения количества удаленных лимфоузлов при экстра- и трансперитонеальном лапароскопическом доступе. Однако подобное исследование, выполненное гинекологами при карциноме матки, показало, что среднее число лимфоузлов, удаленных экстраперитонеальным доступом, оказалось больше, чем при использовании трансперитонеальной лимфодиссекции [14]. К тому же, по данным ряда исследований, не было получено преимуществ в общей и канцер-специфической выживаемости пациентов после цистэктомии при выполнении расширенной лимфодиссекции по сравнению с ограниченной в стадиях pT1–T2 [15, 16].

В своей работе Larcher и соавт. [17] показали преимущества выполнения радикальной цистэктомии с лимфаденэктомией по сравнению с изолированной цистэктомией только для когорты относительно молодых пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. При проведении прямого сравнения другие исследователи отметили одинаковую выживаемость пациентов после выполнения лапароскопической радикальной цистэктомии экстраперитонеальным и трансперитонеальным доступами. В приведенной нами серии у двух пациентов была подтверждена pT2-стадия заболевания. У одного пациента после операции стадия была повышена до pT3. У одного пациента изначально выявлена pT4-опухоль предстательной железы, прорастающая в мочевой пузырь. Впрочем, у последних двух пациентов цистэктомия была выполнена по жизненным показаниям из-за рецидивирующих кровотечений, не купируемых другими средствами.

Несмотря на некоторые показанные преимущества, экстраперитонеальный доступ для лапароскопической радикальной цистэктомии может использоваться с определенными ограничениями. На этом этапе мы не обсуждали применения метода для женщин, так как большую часть манипуляций пришлось бы все равно выполнять в условиях соединения рабочего пространства с брюшной полостью. Ключевой момент заключается в планировании деривации мочи. Безусловные преимущества экстраперитонеального доступа состоят в полном отсутствии или существенном ограничении контакта с органами брюшной полости и повышении внутрибрюшного давления.

Поэтому преимущественно мы отбирали пациентов, которым изначально планировалась уретерокутанеостомия либо вовсе отсутствовала необходимость отведения мочи в связи сопутствующей терминальной почечной недостаточностью. Во всех случаях это были соматически ослабленные пациенты, нуждавшиеся в минимально инвазивных вмешательствах, иногда по жизненным показаниям. Хотя уретерокутанеостомия в настоящее время редко используется для отведения мочи, тем не менее этот способ может оказаться рациональным для пациентов с плохим прогнозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями или большим риском использования сегмента кишки [18]. В отношении двух пациентов мы прибегли к уретерокутанеостомии, которые выполняли лапароскопически экстраперитонеально. Одному пациенту с ХБП 5 одновременно были выполнены ретроперитонеоскопические нефрэктомии с

двух сторон. Эти операции были выполнены лапароскопически полностью экстраперитонеально без контакта с органами брюшной полости и повышения внутрибрюшного давления, то есть минимально инвазивно. У последнего пациента экстраперитонеальный доступ выбран в том числе из-за выраженного спаечного процесса в брюшной полости. Контакт с брюшной полостью был только на этапе деривации мочи после удаления мочевого пузыря с фрагментом брюшины. После этого был сформирован конduit из сигмовидной кишки в связи с массивным вовлечением в спаечный процесс подвздошной кишки. Приведенный опыт показывает возможность применения методики к соматически ослабленным пациентам. Несмотря на описанные ограничения, экстраперитонеальный доступ может рассматриваться при необходимости выполнения «спасительных» цистэктомий.

Заключение. Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистэктомия – воспроизводимый минимально инвазивный метод оперативного лечения рака мочевого пузыря, который имеет преимущества в отношении послеоперационного восстановления у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Использование экстраперитонеального доступа может быть рациональной альтернативой для выполнения «спасительной» цистпростатэктомии пациентам. Необходимо большее число наблюдений для определения места метода в оперативном лечении инвазивного рака мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomas M., Mayr R., Wehrberger C., Dechet C. Comparison of Radical Cystectomy with Conservative Treatment in Geriatric (80) Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. *International Braz J Urol.* 2013;39(5):622–30. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.1bju.2013.05.03>
2. Zeng Shuxiong, Zhengsheng Zhang, Xiaowen Yu, Ruixiang Song, Rongchao Wei, Junjie Zhao, Linhui Wang, Jianguo Hou, Yinghao Sun, and Chuanliang Xu. Laparoscopic versus Open Radical Cystectomy for Elderly Patients over 75-Year-Old: A Single Center Comparative Analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098950>
3. Fontana, Pamela Portella, Sergio Alonso y Gregorio, Juan Gómez Rivas, Leslie Cuello Sánchez, Jesús Cisneros Ledo, Ángel Tabernero Gómez, Jesús Díez Sebastián, and Jesús Javier de la Peña Barthel. Perioperative and Survival Outcomes of Laparoscopic Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Patients over 70 Years. *Central European Journal of Urology.* 2015;68(1):24–29. <https://doi.org/10.5173/ceju.2015.01.498>
4. Kyle A. Richards, A. Karim Kader, Rick Otto, Joseph A. Pettus, John J. Smith, Ashok K. Hemal. Is Robot-Assisted Radical Cystectomy Justified in the Elderly? A Comparison of Robotic versus Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Elderly >75 Years Old. *Journal of Endourology.* 2012;26(10):1301–1306. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0035>
5. Brodak Milos, Jan Tomasek, Lukas Holub, Petr Husek, and Jaroslav Pacovsky. Urological Surgery in Elderly Patients: Results and Complications. *Clinical Interventions in Aging.* 2015;379. <https://doi.org/10.2147/cia.s73381>
6. Lang Feng, Jian Song, Menghua Wu, Ye Tian, Daoxin Zhang. Extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic radical cystectomy for selected elderly bladder cancer patients: a single center experience. *Int Braz J Urol.* 2016;42(4):655–662. [DOI: 10.1590/S1677-5538.1bju.2015.0608](https://doi.org/10.1590/S1677-5538.1bju.2015.0608)
7. Serel Tekin Ahmet Guven Sevin, Hakki Perk, Alim Kosar, Sedat Soyupek. Antegrade Extraperitoneal Approach to Radical Cystectomy and Ileal Neobladder. *International Journal of Urology.* 2003;10(1):25–28. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2003.00560.x>
8. Zhao Junjie, Shuxiong Zeng, Zhengsheng Zhang, Tie Zhou, Bo Yang, Ruixiang Song, Yinghao Sun, and Chuanliang Xu. Laparoscopic Radical Cystectomy versus Extraperitoneal Radical Cystectomy: Is the Extraperitoneal Technique Rewarding? *Clinical Genitourinary Cancer.* 2015;13(4). <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.01.006>
9. Roth Beat, Frédéric D. Birkhäuser, Pascal Zehnder, Fiona C. Burkhard, George N. Thalmann, and Urs E. Studer. Readaptation of the Peritoneum Following Extended Pelvic Lymphadenectomy and Cystectomy Has a Significant Beneficial Impact on Early Postoperative Recovery and Complications: Results of a Prospective Randomized Trial. *European Urology.* 2011;59(2):204–210. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.030>

10. Kulkarni J.N., Gulla R.I., Tongaonkar H.B., Kashyap B.D., Rajyaguru K.B. Radical cystoprostatectomy: an extraperitoneal retrograde approach. *J Urol*. 1999;161(2):545–548. Doi: 10.1016/s0022-5347(01)61946-3.
11. Verze Paolo, Salvatore Scuzzarella, Giorgio R. Martina, Pierluigi Giannelli, Federico Cantoni, and Vincenzo Mirone. Long-Term Oncological and Functional Results of Extraperitoneal Laparoscopic Radical Prostatectomy: One Surgical Team's Experience on 1,600 Consecutive Cases. *World Journal of Urology*. 2013;31(3):529–534. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1052-0>
12. Lei Y., Tong S., Zu X., et al. Extraperitoneal and transperitoneal laparoscopic partial cystectomy for benign non-urothelial bladder tumors: an initial experience. *Urol Int*. 2015;94(2):149–155. Doi:10.1159/000366067.
13. Zhu Yi-Ping, Ding-Wei Ye, Xu-Dong Yao, Shi-Lin Zhang, Bo Dai, Yi-Jun Shen, Chao-fu Wang. Defining Good Candidates for Extraperitoneal Cystectomy: Results from Random Peritoneum Biopsies of 136 Cases. *Urology*. 2013;81(4):820–825. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.11.057>
14. Pakish Janelle, Pamela T. Soliman, Michael Frumovitz, Shannon N. Westin, Kathleen M. Schmeier, Ricardo dos Reis, Mark F. Munsell, and Pedro T. Ramirez. A Comparison of Extraperitoneal versus Transperitoneal Laparoscopic or Robotic Para-Aortic Lymphadenectomy for Staging of Endometrial Carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2014;132(2):366–371. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.019>
15. Jensen Jørgen Bjerggaard, Benedicte Parm Ulhøi, and Klaus Møller-Ernst Jensen. Extended versus Limited Lymph Node Dissection in Radical Cystectomy: Impact on Recurrence Pattern and Survival. *International Journal of Urology*. 2011;19(1):39–47. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02887.x>
16. Bi Liangkuan, Hai Huang, Xinxian Fan, Kaiwen Li, Kewei Xu, Chun Jiang, Hao Liu, et al. Extended vs Non-Extended Pelvic Lymph Node Dissection and Their Influence on Recurrence-Free Survival in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *BJU International*. 2014;113(5b). <https://doi.org/10.1111/bju.12371>
17. Larcher A., Sun M., Schiffmann J., Tian Z., Shariat S.F., McCormack M., Saad F. et al. Differential Effect on Survival of Pelvic Lymph Node Dissection at Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(3):353–360. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.10.061>
18. Vakalopoulos I., Dimitriadis G., Anastasiadis A., Gkotsos G., Radopoulos D. Does intubated uretero-ureterocutaneostomy provide better health-related quality of life than orthotopic neobladder in patients after radical cystectomy for invasive bladder cancer? *Int Urol Nephrol*. 2011;43(3):743–748. Doi: 10.1007/s11255-011-9904-2.

Поступила 12.01.2023

Принята в печать 16.06.2023

Received 12.01.2023

Accepted 16.06.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absent.

LAPAROSCOPIC EXTRAPERITONEAL RADICAL CYSTECTOMY

D.V. Perlin^{1,2}, V.P. Zippunnikov^{1,2}, A.O. Shmanev^{1,2},
P.A. Kulikov¹, Ya.N. Dankov²

¹GBUZ "Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology",
²FGBOU VO Volgograd State Medical University of the Ministry of
Health of Russia, Volgograd, Russia

Corresponding author: V.P. Zippunnikov – Ph.D.,
associate professor at the Department of Urology of FGBOU VO
Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of
Russia; urologist at the GBUZ "Volgograd Regional Center of Urology
and Nephrology", Volgograd Region, c. Volzhsky, Russia.
e-mail: vzippunnikov@yandex.ru

Introduction: Laparoscopic radical cystectomy (LRC) has gradually established as a reliable minimally invasive method for the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC), which can significantly reduce the number of complications. However, in the elderly and patients with serious comorbidities, LRC is still associated with a high risk of complications. There are only a few reports on the use of extraperitoneal access for LRC in the literature. At the same time, extensive experience in laparoscopic extraperitoneal radical

prostatectomy and retroperitoneoscopic kidney procedures showed significant advantages of extraperitoneal access.

Materials and methods: During 2017–2021, four extraperitoneal laparoscopic radical cystectomy (ELRC) in male patients with MIBC of stage T2–T4. All patients had serious comorbidities. All but one patient had MIBC of G2–G3. Two of them had an invasion in the posterior urethra. In one patient, prostate adenocarcinoma (Gleason score 5+3=8) with invasion of the bladder wall was also diagnosed. He had chronic kidney disease of 3–4 stage due to hydronephrosis.

Results. All procedures were done laparoscopically by extraperitoneal approach. In one case, urine diversion was performed by transperitoneal route into a colon conduit. Simultaneous retroperitoneoscopic ureterocutaneostomy were performed to two cases: on one side (in a patient with a single functioning kidney) and on both sides, respectively. Simultaneous bilateral retroperitoneoscopic nephrectomy was done in a patient with CKD 5, who was on chronic dialysis. In two patients, salvage cystectomy was done for recurrent bleeding. The maximum intraoperative blood loss did not exceed 500 ml. No transfusion was required in any of the patients. Bowel function in all patients was recovered within 24–36 hours after the intervention.

Conclusion. ELRC is a reproducible minimally invasive surgical procedure for patients with bladder cancer, which has advantages in terms of postoperative recovery in patients with severe comorbidities. The use of an extraperitoneal approach may be a rational alternative for salvage cystectomy. More cases are needed to determine the role of the method in the surgical treatment of MIBC.

Key words: laparoscopic radical cystectomy, extraperitoneal access, invasive bladder cancer

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation:
Perlin D.V., Zippunnikov V.P., Shmanev A.O., Kulikov P.A., Dankov Ya.N. Laparoscopic extraperitoneal radical cystectomy. *Urologia*. 2023;5:69–74. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.5.69-74>

Информация об авторах:

Перлин Д.В. — д.м.н., профессор, главный врач Волгоградского областного уронефрологического центра, Волжский, Россия; e-mail: dyperlin@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>

Зиппунников В.П. — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград, Россия; врач-уролог «Волгоградского областного уронефрологического центра», Волжский, Россия; e-mail: vzipunnikov@yandex.ru

Шманев А.О. — ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград, Россия; врач-онкоуролог Волгоградского областного уронефрологического центра, Волжский, Россия

Куликов П.А. — врач уролог Волгоградского областного уронефрологического центра, Волжский, Россия

Даньков Я.Н. — ординатор 2 года кафедры урологии ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград, Россия

Author information:

Perlin D.V. — Ph.D., MD, Chief of GBUZ "Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology", Volzhsky, Russia; e-mail: dyperlin@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>

Zippunnikov V.P. — Ph.D., associate professor at the Department of Urology of FGBOU VO Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia; urologist at the GBUZ "Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology", Volzhsky, Russia; e-mail: vzipunnikov@yandex.ru

Shmanev A.O. — assistant at Department of Urology of FGBOU VO Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia; oncologist and urologist at the GBUZ "Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology", Volzhsky, Russia

Kulikov P.A. — urologist at the GBUZ "Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology", Volzhsky, Russia

Dankov Ya.N. — 2-year resident at the Department of Urology of FGBOU VO Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Н. В. Бычкова¹, С. Б. Уренков¹, А. А. Подойницын¹, Е. И. Прокопенко^{1,2}, И. Г. Никольская²

РЕЦИДИВЫ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ НА МОЧЕТОЧНИКОВОМ СТЕНТЕ У БЕРЕМЕННОЙ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»), Москва, Россия; ²ГБУЗ МО МОНИИАГ (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»), Москва, Россия

Автор для связи: Н. В. Бычкова — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения урологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия; e-mail: nat.uro@mail.ru

Установка мочеточниковых стентов у беременных — рутинная эндоскопическая манипуляция, широко применяемая при обструктивной уропатии, в частности при мочекаменной болезни и уретерогидронефрозе. При этом необходимо учитывать угрозу ускоренного обызвествления (камнеобразования) стентов на фоне гестационных особенностей метаболизма кальция, изменений биохимического состава мочи, что может приводить к обструктивным, инфекционным и акушерским осложнениям. Для успешного лечения и профилактики таких осложнений следует устанавливать строгие показания к выполнению дренирования почек во время гестации и правильному выбору его метода. Обязателен тщательный патронаж пациенток с установленными мочевыми дренажами и своевременное удаление или замена дренажей. В статье приводится клиническое наблюдение пациентки с мочекаменной болезнью и необходимостью выполнения множественных урологических операций в течение двух последовательных беременностей.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, беременность, обструктивная уропатия, мочеточниковый стент, чрескожная пункционная нефростомия, стент-ассоциированные симптомы, острый обструктивный пиелонефрит, Канефрон Н

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Бычкова Н.В., Уренков С.Б., Подойницын А.А., Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. Рецидивы камнеобразования на мочеточниковом стенте у беременной с мочекаменной болезнью. Урология. 2023;5:75–81. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.75-81>

Установка мочеточникового стента у беременных при уретерогидронефрозе, связанном с обструктивными осложнениями мочекаменной болезни (МКБ), или обструктивной уропатии (ОУП) иной этиологии является эндоскопическим вмешательством, которое впоследствии может сопровождаться стент-ассоциированными симптомами с частотой до 80%. Кроме дизурии, пузырно-мочеточникового рефлюкса по стенту могут развиваться солевая инкрустация и обтурация стента как инородного тела, установленного в мочевыводящие пути. Известно, что обызвествление стентов происходит у беременных с большей скоростью по сравнению с общей популяцией не только при МКБ, что обусловлено гестационными предпосылками, связанными с особенностью метаболизма кальция в этот период. Также может иметь место образование камней на кольцах стента, что является предрасполагающим фактором мочевой инфекции и чревато не только урологическими, но и акушерскими осложнениями — угрозой преждевременных родов, рождением детей с низкими росто-весовыми показателями, внутриутробным инфицированием плода с тяжелыми исходами и др. [1–5].

Для успешной профилактики и лечения вышеуказанных осложнений необходимо, с одной стороны, строго уточнять показания к дренированию мочевыводящих путей при

обструктивной уропатии у беременных, часто имеющих бессимптомный физиологический/гестационный уретерогидронефроз, не требующий оперативной коррекции в виде дренирующего вмешательства. С другой стороны, не превышать сроки удаления установленного стента или его замены (не более 1,5–2 мес.).

Внутреннее дренирование верхних мочевыводящих путей (ВМП) путем стентирования мочеточника необходимо беременным при обструктивной уропатии (ОУП), осложненной уретерогидронефрозом при некупирующемся болевом симптоме или острым обструктивным пиелонефрите начальной стадии, в отсутствие признаков воспалительной деструкции почечной паренхимы. При этом причина обструкции может быть и не диагностирована с учетом ограничений рентгенологического обследования в ходе беременности. По статистике наиболее частой причиной симптомов обструкции мочеточника является камень мочеточника. В таких случаях в отсутствие противопоказаний целесообразно выполнение эндоскопической операции уретероскопии/контактной уретеролитотрипсии (УРС/КУЛТ), и тогда после удаления камня нет необходимости в пролонгированном стентировании мочеточника [2, 6, 7].



Рис. 1. Цистоскопическая картина пациентки С. Инкрустированный дистальный конец стента в мочевом пузыре



Рис. 2. Фрагмент цистолитотрипсии. Фрагментация и удаление дистальной части «окаменевшего» мочеточникового стента



Рис. 3. Фрагменты раздробленного камня мочеточникового стента

В некоторых случаях установка мочеточникового стента применяется к беременным с признаками уретерогидронефроза недостаточно обоснованно, «профилактически», без учета характерных особенностей физиологической уродинамики беременных. А дефекты ведения таких пациенток приводят к вторичным обструктивным осложнениям, дренажной (катетер-ассоциированной) инфекции и техническим проблемам при удалении или замене стентов.

Опасна и недооценка показаний к дренированию почек и ВМП, когда при некупирующейся почечной колике на фоне МКБ, остром гестационном пиелонефрите с нарушением оттока мочи из почки в начальной стадии отказ от выполнения дренирования несет угрозу развития гнойно-

деструктивных форм пиелонефрита, системного воспалительного ответа и внутриутробного инфицирования плода.

Обращаем внимание урологов и акушеров-гинекологов на данную проблему и приводим клиническое наблюдение ведения беременной с МКБ, камнем мочеточника и последующими осложнениями, связанными с обызвествлениями мочеточникового стента [8–10].

Описание клинического наблюдения. Пациентка С. 25 лет до беременности не обследовалась, не имела диагноза МКБ и отягощенной по камнеобразованию наследственности. Во время первой беременности при сроке 5 нед. у женщины развился острый обструктивный пиелонефрит. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлен камень верхней трети левого мочеточника размерами 7х8 мм. При сроке 5–6 нед. беременности 17.05.2019 по месту жительства выполнено стентирование левого мочеточника. В связи с дистальной дислокацией стента 28.05.2019 произведена цистоскопия с попыткой замены стента, стент не удален. Через 3 дня при сроке 7–8 недель гестации – повторная цистоскопия с установкой дополнительного стента под местной анестезией. 02.06.2019 под спинальной анестезией выполнена цистолитотрипсия камня дистального конца первого стента и его удаление.

Во втором триместре при сроке 22 нед. беременности пациентка госпитализирована в урологическую клинику ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом «N20.1 Мочекаменная болезнь, камень левого мочеточника, хронический пиелонефрит». 22.08.2019 осуществлены комбинированная цистолитотрипсия по поводу камня дистального кольца стента, фрагментация и удаление его дистального фрагмента (рис. 1–4), чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС) слева. Метод обезболивания: спинальная и местная анестезия. В связи с обтурацией нефростомического дренажа солями 13.09.2019 при сроке гестации 26 нед. пришлось выполнить ренефростомию, а в 28 нед. – повторную ренефростомию в связи с отхождением дренажа.

В третьем триместре беременности также возникли показания к повторным урологическим вмешательствам. 10.10.2019 в 29–30 нед. беременности произведена ренеф-

ростомия слева в связи с отхождением нефростомического дренажа. 25.10.2019 на сроке 33 нед. гестации выполнена УРС/КУЛТ слева, замена нефростомического дренажа под спинальной анестезией (в связи с обострением хронического пиелонефрита проводилась антибактериальная терапия — эртапенем в/в 1 г x 1 р. в сутки, линезолид в/в 600 мг x 2 р. в сутки), Канефрон Н 2 т. x 3 р. в сутки в постоянном режиме до родов. 31.10.2019 — стентирование правого мочеточника по поводу уретерогидронефроза, 11.11.2019 — замена стента из-за его смещения в прилоханочный отдел правого мочеточника. На фоне наличия дренажей в мочеточнике в анализах отмечены выраженные изменения — лейкоцитурия от 100 в п/з до — «покрывают все поля зрения», и эритроцитурия — от 10 до 80–100 в п/з, что отражало наличие воспалительного процесса и травматизацию уретерия. По данным бактериологического исследования мочи выявлена резистентная к большинству антибиотиков Грам(+) микрофлора — *E. faecalis* от 10^3 до 10^6 КОЕ, чувствительная к амоксиклаву, ванкомицину, доксициклину, *S. agalactiae* 104, чувствительный к имипенему, линкомицину, амикацину, ванкомицину. Грибковая флора: *Candida glabrata* 10^3 .

В течение всей беременности пациентка активно наблюдалась акушерами-гинекологами ГБУЗ МО МОНИИАГ. На сроке 33–34 нед. выявлены дистресс плода, отрицательный диастолический кровоток в артериях пуповины. По данным кардиотокографии — сомнительный тип, урежение сердцебиений плода до 90–100 в минуту. 11.11.2019 осуществлены оперативные роды путем кесарева сечения в 34 нед. беременности. Родилась живая доношенная девочка весом 1895 г (39% по перцентильной шкале) и ростом 44 см (61% по перцентильной шкале) с оценкой по шкале Апгар 7/7 баллов. Таким образом, при данной беременности имели место не только урологические, но и акушерские осложнения — преждевременные роды и сниженные росто-весовые показатели недоношенной новорожденной, которая нуждалась в пребывании в отделении реанимации, а затем в переводе на второй этап выхаживания. В общей сложности пациентке с осложненным течением МКБ потребовалось 11 урологических вмешательств с 5-й по 33-ю недели беременности.

В послеродовом периоде 13.11.2019 при УЗИ на фоне колец стента и нефростомического дренажа в прилоханочном отделе левого мочеточника визуализируется камень размером до 10 мм. Справа — завиток стента в верхней чашечке. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) без контрастного усиления в правой почке — высокоплотная взвесь плотностью 229 ед. по Хаунсфилду (Hounsfield, H), слева — камень 33x14 мм плотностью 389 ед. H. Кольцо нефростомического дренажа находится в прилоханочном отделе мочеточника.

13.11.2019 выполнено удаление стента справа, коррекция положения нефростомического дренажа слева. 05.01.2020 нефростомический дренаж самостоятельно отошел.

В течение 2 лет после родов пациентке произведены повторные операции по поводу МКБ по месту жительства: дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) по поводу камня левой почки (послеоперационное течение осложнилось острым обструктивным пиелонефритом слева, выполнена открытая пиелолитотомия по м/ж). При контрольном обследовании: рецидив камня слева — множественные камни чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), мелкие, справа — камень лоханки размером 2 см.

Через 2 года после первых родов наступила вторая беременность. В связи с почечной коликой слева в 25 нед. беременности установлены стенты с двух сторон. 11.11.2022 произведена уретероскопия, замена стента справа в связи с его дислокацией.



Рис. 4. Удаленный дистальный фрагмент мочеточникового стента

Антибактериальная терапия (Амоксициллин+клавулановая кислота) 1200 мг 2 раза в сутки в/в 5 дней) проводилась в послеоперационном периоде. После чего больная постоянно принимала лекарственный фитопрепарат Канефрон Н по 2 таблетки 3 раза в сутки в непрерывном режиме до удаления стентов в послеродовом периоде. Течение второй беременности было более благоприятным. В 38 нед. гестации выполнено плановое кесарево сечение. Родилась доношенная девочка весом 2650 г (18% по перцентильной шкале) с ростом 49 см (56% по перцентильной шкале). Пребывания в отделении реанимации новорожденных ребенку не потребовалось. Мочеточниковые стенты были удалены поочередно через 1 и 2 мес. после родов без осложнений. В течение 1 мес. изменения осадка мочи (лейкоцитурия, эритроцитурия) практически исчезли. При посевах мочи также определялась Грам(+) флора.

В представленном наблюдении пациентка с выявленным во время беременности камнем верхней трети левого мочеточника была многократно оперирована в связи с образованием камней на устанавливаемых мочеточниковых стентах, что затрудняло их последующее удаление и замену.

Выполнение повторного дренирования ВМП было показано в связи с повышенным риском инфекционных осложнений в условиях рецидивирующей обструкции ВМП, однако все устанавливаемые мочеточниковые стенты через 2–3 нед. после установки представляли собой каменный слепок дистального завитка стента, по визуальным характеристикам и плотности — уратного состава, которые снова являлись причиной рецидива обструкции мочеточника.

Обычно попытки замены стента у беременных на местах проводят без анестезиологической поддержки, объясняя это «вредом наркоза». Однако необходимо иметь в виду, что проведение подобных эндоскопических манипуляций может быть технически затруднено, с одной стороны, обызвествлением стента и его ригидностью, когда грубое удаление может приводить к травме мочеточника. С другой стороны, в ходе рестентирования не всегда достаточно ультразвукового контроля и требуется уретероскопия для визуального контроля положения стента в мочеточнике и его правильной установки в ЧЛС. И то, и другое требует выполнения спинальной анестезии, что вполне обоснованно.

При повторном осложненном послеоперационном течении после стентирования мочеточников у беременных или запущенном остром осложненном пиелонефрите предпочтение следует отдавать ЧПНС как более надежному способу дренирования почки [11–15].

Присоединение катетер-ассоциированной мочевой инфекции в виде биопленок, менее чувствительной к действию антибактериальных препаратов по сравнению с ее планктонной формой, а также нозокомиальная инфекция у пациенток стационара — это ожидаемое осложнение, которое диктует необходимость своевременной плановой замены дренажа [3]. Во всех случаях дренирования ВМП независимо от вида устанавливаемых дренажных устройств следует соблюдать питьевой режим с увеличенным потреблением воды и использованием растительных лекарственных препаратов, имеющих не только противовоспалительный и антибактериальный, но и антиадгезивный эффект [20]. Безопасное для беременных растительное лекарственное средство необходимо применять профилактически, непосредственно после установки стента для снижения степени инфицирования и солевой инкрустации имплантов. Растительным официальным лекарственным средством, проверенным в клинических исследованиях [21], является лекарственный препарат Канефрон Н, который разрешен к применению и используется у беременных с различными клиническими формами инфекций мочевыводящих путей как дополнительное или основное лекарственное средство. Важнейшим свойством данного препарата является отсутствие противопоказаний к применению у беременных и возможность его длительного применения, при необходимости в течение всего периода гестации, что является целесообразным у беременных пациенток, когда прием антибиотиков нежелателен [3, 16–19].

История осложнений мочекаменной болезни у представленной пациентки продолжилась после родов и во время второй — желанной беременности, которая наступила через 2 года и также сопровождалась осложнениями МКБ с необходимостью стентирования мочеточников и также завершилась оперативным родоразрешением в сроке беременности 38 нед. и сниженными росто-весовыми показателями новорожденной. Однако в целом течение второй беременности было более благоприятным с точки зрения возможных урологических осложнений, ожидаемых у этой пациентки. На фоне своевременно оказываемой болевой помощи и постоянного приема растительного лекарственного препарата Канефрон Н.

Часто в послеродовом периоде женщины с установленным стентом откладывают визит к врачу, что объясняется высокой загруженностью молодой матери, уходом за новорожденным, иногда удаленностью специализированной урологической помощи. У нашей пациентки в послеродовом периоде произошло некое облегчение стент-ассоциированных симптомов, и она, находясь в другом регионе, только через 3 мес. обратилась к урологу для обследования, после чего стенты были поочередно удалены в стационарных условиях. В дальнейшем ей предстоит углубленное обследование и плановые операции по поводу рецидивных камней почек.

МКБ у беременных имеет различные варианты течения. «Бессимптомные» камни почек на фоне гестационных изменений тонуса гладкой мускулатуры ВМП мигрируют в мочеточники и могут вызывать их обструкцию с последующим развитием урологических и акушерских осложнений. У таких пациенток также можно ожидать активное камнеобразование на дренажах, устанавливаемых в ЧЛС с целью

ликвидации мочеточниковой обструкции, и как следствие — постоянную персистенцию мочевой инфекции.

Из-за ригидности «окаменевших» стентов возможны технические трудности при попытках их удаления или замены без использования рентгеновского контроля с необходимостью выполнения интраоперационной фрагментации стентов, последующего наложения пункционной нефростомы для обеспечения адекватного оттока мочи и во избежание острого пиелонефрита. Такие «окаменевшие» ригидные стенты урологам приходится удалять путем комбинированного эндоскопического оперативного вмешательства несколькими доступами, по частям, уже после родов, с использованием интраоперационной рентгеновской навигации.

С учетом высокого риска таких осложнений беременным с наличием МКБ — камня мочеточника, предпочтительнее выполнять операции УРС/КУЛТ с выполнением престентирования или без него. В отсутствие противопоказаний, таких как острый пиелонефрит, угроза преждевременных родов и других, возможно непродолжительное послеоперационное дренирование с установкой наружного мочеточникового катетера, J или JJ стентов [14, 15].

Обращаем внимание на необходимость регулярного повторного УЗИ мочевой системы и микробиологических исследований мочи у беременных с МКБ, особенно с наличием стентов мочеточника во избежание повторных обструктивных и инфекционных урологических и акушерских осложнений. Важно строгое соблюдение сроков удаления или замены дренажей (нахождение в мочевыводящих путях не более 2 мес.), пристальное наблюдение таких пациенток в женских консультациях, использование растительного лекарственного препарата Канефрон Н [20–22].

Оптимальным условием успешного ведения беременных с осложненным течением МКБ является мультидисциплинарное взаимодействие уролога, акушера-гинеколога, анестезиолога, нефролога и клинического фармаколога. Необходимо также повышать осведомленность в данной проблеме медработников, осуществляющих послеродовое ведение женщин с МКБ для правильной маршрутизации таких пациенток со своевременным направлением к урологу.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. High-risk pregnancy. Ed. A.D. Makatsaria, F.A. Chervenak, V.O. Bitsadze. MIA. Moscow, 2015; 920. Russian (Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макасария, Ф.А. Червенака, В.О. Битсадзе. МИА. Москва, 2015. 920 с.).
2. Clinical recommendations of the European Association of Urologists. Recommendations for urolithiasis. 2020. p. 13–33. ISBN 978-94-92-671-07-03. Russian (Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Рекомендации по мочекаменной болезни. 2020. С. 13–33. ISBN 978-94-92-671-07-03).
3. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. Moscow: Publishing House "UroMedia" 2022; 110. Russian (Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Сиякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М: Издательский дом «УроМедиа» 2022; 81–83).
4. Sinyakova L.A., Loran O.B., Kosova I.V., Kolbasov D.N., Cicaev H.B. The choice of the method of drainage of the urinary tract in gestational pyelonephritis. Bulletin of Urology. 2019;7(4):35–42. <http://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-4-35-42/> Russian (Сиякова Л.А., Лоран О.Б., Косова И.В., Колбасов Д.Н., Цицаев Х.Б. Выбор метода дренирования мочевых путей при гестационном пиелонефрите. Вестник урологии. 2019;7(4):35–42. <http://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-4-35-42/>).



**ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ,
ПИЕЛОНЕФРИТЕ,
МКБ***



Канефрон® Н

Золототысячника трава + Любисток
лекарственного корень + Розмарин
обыкновенного листья
При заболеваниях почек и
мочевыводящих путей

60 таблеток, покрытых
оболочкой



Включен
в клинические
рекомендации
МЗ РФ¹



www.canephron.ru

Канефрон® Н

- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании²
- Помогает сократить количество рецидивов ИМП² **
- Препятствует образованию мочевых камней^{3, 4}

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗ ГЕРМАНИИ

* Мочекаменная болезнь. ** Инфекции мочевыводящих путей. 1. КР14. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. Врачебное сословие. 2005. №4-5. С. 1-4. 3. Давидов М.И., Игошев А.М. Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии. ЭиК урология. 2018. №4. С. 64-73. 4. Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Амосов А.В., Григорян В.А., Демидко Л.С. Клиническое значение применения препарата Канефрон® Н у больных мочекаменной болезнью. Урология. 2019. №2. С. 15-20. РЕКЛАМА. Рекламодатель ООО «Бионорика» (ИНН 7729590470). РУ: П N014244/02 от 29.12.2011.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

5. *Teleb M., Ragab A., Dawod T., Elgalaly H., Elsayed E., Sakr A., Abdelhameed A., Maarouf A., Khalil S.* Definitive ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy in treatment of ureteral calculi during pregnancy. Arab J Urol. 2014;12(4):299–303. <http://doi.org/10.1016/j.aju.2014.08.005>
6. *Simsir A., Kizilay F., Semerci B.* Comparison of percutaneous nephrostomy and double J stent in symptomatic pregnancy hydronephrosis treatment. Turk J Med Sci. 2018;48:405–411. <http://doi.org/10.3906/sag-1711-5>
7. *Lokshin K.L.* Drainage of the upper urinary tract in acute pyelonephritis in pregnant women: Why? To whom? How long? Bulletin of Urology. 2019;7(3):35–40. <http://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-35-40>. Локшин К.Л. Дренажирование верхних мочевых путей при остром пиелонефрите у беременных: Зачем? Кому? Как долго? Вестник урологии. 2019;7(3):35–40. <http://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-35-40>
8. *Prokopenko E.I., Nikolskaya I.G., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N.* Chronic kidney disease and pregnancy. Moscow: Publishing House LLC "Buki Vedi". 2018; 200. Russian (Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. Хроническая болезнь почек и беременность. М.: Издательский дом ООО «Буки Веди» 2018; 200).
9. *Nikolskaya I.G., Bychkova N.V., Klimova A.V.* Obstructive uropathy in pregnant women: urological and obstetric complications. Nephrology and Dialysis. 2020;22(3):328–339. <http://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-3-328-339>. Russian (Никольская И.Г., Бычкова Н.В., Климова А.В. Обструктивная уропатия у беременных: урологические и акушерские осложнения. Нефрология и диализ. 2020;22(3):328–339. <http://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-3-328-339>).
10. *Bazae V.V., Nikolskaya I.G., Bychkova N.V., Urenkov S.B., Ivanov A.E., Klimova I.V., Vinogradov A.V., Birjukova N.V., Fedotova A.V.* Complications of ureteral stenting in urolithiasis and obstructive pyelonephritis of pregnant women. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2016;16(3):52–59. <http://doi.org/10.17116/rosakush201616352-59>. Russian (Базаев В.В., Никольская И.Г., Бычкова Н.В., Уренков С.Б., Иванов А.Е., Климова И.В., Виноградов А.В., Бирюкова Н.В., Федотова А.В. Осложнения стентирования мочеточников при мочекаменной болезни и обструктивном пиелонефрите беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(3):52–59. <http://doi.org/10.17116/rosakush201616352-59>).
11. *Bazae V.V., Nikolskaya I.G., Bychkova N.V., Urenkov S.B., Birjukova N.V.* Obstructive uropathy of pregnant women caused by urolithiasis. Modern approaches to treatment. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2018;18(1):37–43. <http://doi.org/10.17116/rosakush201818137-43>. Russian (Базаев В.В., Никольская И.Г., Бычкова Н.В., Уренков С.Б., Бирюкова Н.В. Обструктивная уропатия беременных, обусловленная мочекаменной болезнью. Современные подходы к лечению. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018;18(1):37–43. Doi: 10.17116/rosakush201818137-43).
12. *Thongprayoon C., Vaughan L.E., Chewcharat A., Kattah A.G., Enders F.T., Kumar R., Lieske J.C., Pais V.M., Garovic V.D., Rule A.D.* Risk of symptomatic kidney stones during and after pregnancy. Am J Kidney Dis. 2021;78(3):409–417. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.008>
13. *Spradling K., Sohlberg E.M., Li S., Zhang C.A., Brubaker W.D., Dallas K., Pao A.C., Liao J., Leppert J.T., Elliott C.S., Chung B.I., Min G.E., Conti S.L.* Urinary stone disease in pregnancy: current management practices in a large national cohort. Urology. 2020;142: 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.03.050>
14. *Dai J.C., Nicholson T.M., Chang H.C., Desai A.C., Sweet R.M., Harper J.D., Sorensen M.D.* Nephrolithiasis in pregnancy: treating for two. Urology. 2021;151:44–53. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.06.097>
15. *Levchenko V.V., Morgun P.P.* Pyelonephritis in pregnancy: modern draining tactics. Urology Herald. 2019;7(3):29–34. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-29-34>. Russian (Левченко В.В., Моргун П.П. Гестационный пиелонефрит: современная дренирующая тактика. Вестник урологии. 2019;7(3):29–34. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-29-34>).
16. *Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Kozlovskaya N.L., Apresyan S.V., Bychkova N.V.* Pregnancy and chronic kidney disease. Planning of gestation and recovery in schemes and algorithms. Moscow. Mediaburo Status Presents LLC, 2022;154–164. Russian (Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Козловская Н.Л., Апресян С.В., Бычкова Н.В. Беременность при хронической болезни почек. Планирование гестации и оздоровления в схемах и алгоритмах. Москва. ООО «Медиабюро статус презенс». 2022;154–164).
17. *Lokshin K.L.* Comparative effectiveness of standard antibiotic therapy and therapy with Canephron N for asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Urologia. 2018;3:54–57. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2018.3.54-57>. Russian (Локшин К.Л. Сравнительная эффективность стандартной антибиотикотерапии и терапии препаратом Канефрон Н бессимптомной бактериурии у беременных. Урология. 2018;3:54–57).
18. *Serov V.N., Baranov I.I., Protopenova N.V. et al.* Evaluation of experience with a combination phytotherapeutic drug in pregnant women (a multicenter retrospective observational study). Obstetrics and gynecology. 2013;9:105–112. Russian (Серов В.Н., Баранов И.И., Протопопова Н.В. и соавт. Оценка опыта применения комбинированного растительного лекарственного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование). Акушерство и гинекология 2013;9:105–112).
19. *Naber K.G., Perepanova T.S.* Review of the efficacy and safety of the drug Canephron® N in the treatment and prevention of urogenital and gestational diseases. RMJ. 2012;18:922–927. Russian (Набер К.Г., Перепанова Т.С. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний. РМЖ. 2012;18:922–927).
20. *Alyayev Yu.G., Rudenko V.I., Saenko V.S., Dzeranov N.K., Amosov A.V.* Drug Canephron® N in the treatment of urolithiasis patients. Urologia. 2012;6:22–25. Russian (Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Саенко В.С., Дзеранов Н.К., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон Н в лечении больных мочекаменной болезнью. Урология. 2012;6:22–25).
21. *Davidov M.I., Anikin D.N., Petruniaev A.I.* Actual diagnosis and treatment algorithm of acute gestational pyelonephritis in large industrial city. Urology. 2022;2:34–43. Russian (Давидов М.И., Аникин Д.Н., Петруняев А.И. Современный алгоритм диагностики и лечения острого гестационного пиелонефрита в крупном промышленном городе. Урология. 2022; 2:34–42).
22. *Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Wagenlehner F., Naber K.G., Kostev K.* Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. Antibiotics 2021;10:685. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060685>

Поступила 29.06.2023

Принята в печать 26.08.2023

Received 29.06.2023

Accepted 26.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents

RECURRENCE OF STONE FORMATION IN PREGNANT WOMEN WITH A URETERAL STENT

*N.V. Bychkova¹, S.B. Urenkov¹, A.A. Podoinitsin¹,
E.I. Prokopenko^{1,2}, I.G. Nikolskaya²*

¹GBUZ Moscow district "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia;

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Corresponding author: N.V. Bychkova – associate professor, Ph.D., Senior Researcher of the Department of Urology of GBUZ Moscow district "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia; e-mail: nat.uro@mail.ru

A placement of ureteral stents in pregnant women is a routine endoscopic procedure, which is widely used in case of obstructive uropathy, urolithiasis and hydronephrosis. At the same time, it should be remembered that there is a risk of accelerated calcification (stone formation) of stents due to gestational features of calcium metabolism, changes in the biochemical composition of urine. It can lead to obstructive, infectious and obstetric complications. Therefore, it is important to establish strict indications for upper urinary tract drainage during pregnancy and to determine the correct method for successful treatment and prevention of complications. Careful follow-up of women with ureteral stents and their timely removal or replacing are mandatory. A clinical observation of a woman with urolithiasis and the need to perform multiple urological procedure during two consecutive pregnancies is presented in the article.

Key words: urolithiasis, pregnancy, obstructive uropathy, ureteral stent, percutaneous puncture nephrostomy, stent-associated symptoms, acute obstructive pyelonephritis, Canephron N

The authors declare no conflict of interest. For citation: Bychkova N.V., Urenkov S.B., Podoinitsin A.A., Prokopenko E.I., Nikolskaya I.G. Recurrence of stone formation in pregnant women with a ureteral stent. Urologia. 2023;5:75–81.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.75-81>

Информация об авторах:

Бычкова Н.В. — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения урологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; e-mail: nat.uro@mail.ru. ORCID 0000-0001-9082-5978

Уренков С.Б. — д.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; e-mail: urenkov.sb@mail.ru. ORCID 0009-0000-8129-0166

Подойницын А.А. — д.м.н., руководитель отделения урологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; e-mail: a4955145801@gmail.com. ORCID 0000-0001-9739-6248

Прокопенко Е.И. — д.м.н., профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; e-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID 0000-0002-7686-9816

Никольская И.Г. — д.м.н., ученый секретарь, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; e-mail: nikolskaya.55@bk.ru. ORCID 0000-0002-5579-0084

Author information:

Bychkova N.V. — associate professor, Ph.D., Senior Researcher of the Department of Urology of GBUZ Moscow district "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia; e-mail: nat.uro@mail.ru. ORCID 0000-0001-9082-5978

Urenkov S.B. — Ph.D., MD, leading researcher of GBUZ Moscow district "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia; e-mail: urenkov.sb@mail.ru. ORCID 0009-0000-8129-0166

Podoinitsin A.A. — Ph.D., MD, Head of the Department of Urology, GBUZ Moscow district "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia; e-mail: a4955145801@gmail.com. ORCID 0000-0001-9739-6248

Prokopenko E.I. — Ph.D., MD, Professor of the Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, GBUZ Moscow district "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia; e-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID 0000-0002-7686-9816

Nikolskaya I.G. — Ph.D., MD, Scientific Secretary, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia; e-mail: nikolskaya.55@bk.ru. ORCID 0000-0002-5579-0084

ОБХОДНАЯ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКАЯ УРЕТРОПЛАСТИКА КАК МЕТОД ВОЗМОЖНОГО ВЫБОРА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОТЯЖЕННЫХ СТРИКТУР ЗАДНЕГО ОТДЕЛА УРЕТРЫ. ОДНА КОНЦЕПЦИЯ – ТРИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ

¹ Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия; ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского», Москва, Россия; ⁴ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ ГБУЗ города Москвы «Государственная клиническая больница № 31» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Автор для связи: О. Ю. Нестерова – к.м.н., врач-уролог МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, научный сотрудник отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, старший преподаватель кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: oy.nesterova@gmail.com

Цель работы – изучить эффективность хирургического лечения протяженных стриктур заднего отдела уретры методом обходной гетеротопической уретропластики.

В статье представлен разбор трех клинических наблюдений реконструкции уретры методом обходной гетеротопической уретропластики. Пациентов до операции объединяло отсутствие проходимости задних отделов уретры на значительном протяжении в результате травмы или ятрогенции, а также необходимость ношения эпицистостомы и невозможность восстановить проходимость мочеиспускательного канала традиционными способами консервативного и хирургического лечения. В результате хирургического лечения у всех пациентов была восстановлена проходимость мочеиспускательного канала, эпицистостомы удалены, достигнут определенный уровень контроля за мочеиспусканием.

Метод обходной гетеротопической уретропластики может стать операцией выбора в лечении труднодоступных стриктур и облитераций заднего отдела уретры в связи с высокой эффективностью лечения. Несмотря на то что вопрос инконтиненции остается нерешенным, данный метод позволяет выдвигать гипотезу о том, что неосфинктерные механизмы могут самопроизвольно формироваться в области анастомоза гетеротопической уретры и стенки мочевого пузыря с течением времени.

Ключевые слова: реконструкция уретры, гетеротопическая уретропластика, стриктуры уретры, паховый лоскут, лучевой лоскут

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Камалов А.А., Адамян Р.Т., Истратов А.Л., Старцева О.И., Зоркин С.Н., Верзин А.В., Эхоян М.М., Иманова Х.З., Нестерова О.Ю. Обходная гетеротопическая уретропластика как метод возможного выбора при хирургическом лечении протяженных стриктур заднего отдела уретры. Одна концепция – три клинических наблюдения. Урология. 2023;5:82-91. *

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.82-91>

Лечение стриктур и облитераций уретры считается одним из самых трудных разделов в реконструктивной урологии. Большинство малоинвазивных методов лечения, таких как бужирование, стентирование и уретротомия, к сожалению, не приносят стойких положительных результатов. Поиск эффективных методов лечения данной патологии продолжается в настоящее время и очень часто становится мультидисциплинарной задачей [1].

В большинстве случаев причиной приобретенных заболеваний мочеиспускательного канала у мужчин является травма. Одной из самых частых причин образования стриктур и облитераций заднего отдела уретры – перелом костей таза и ятрогенные повреждения [2]. Эта зона отличается по механизму формирования рубцового сужения уретры и является одной из самых сложных для выполнения реконструктивных операций. Основным механизмом повреждения заднего отдела уретры при травмах является отрыв верхушки предстательной железы от тазовой диафрагмы, который происходит в результате поперечного травматического воздействия. Данное повреждение выделено в

особую группу так называемых дистракционных дефектов уретры.

Среди других причин приобретенных заболеваний выделяют ятрогенные повреждения уретры, возникшие во время выполнения эндоскопических операций или вследствие длительной катетеризации мочевого пузыря, послеоперационные и постлучевые повреждения как осложнения лучевой терапии рака предстательной железы, а также последствия воспалительных заболеваний мочеиспускательного канала.

Мы особенно выделяем стриктуры и облитерации заднего отдела уретры, так как для их эффективного лечения зачастую прилагаются неимоверные усилия специалистов. Однако и здесь имеется небольшая, но очень сложная группа пациентов, которым в рамках традиционных оперативных методов лечения помочь невозможно. Это пациенты с осложненным течением заболевания и с неудачными попытками лечения в анамнезе. Наличие протяженной стриктуры заднего отдела уретры у них сопровождается рубцовой деформацией шейки мочевого пузыря и рубцовым процессом промежности.



Рис. 1. Пациент К. Ретроградная уретрография до операции

а — протяженная стриктура простатического отдела уретры (отмечена стрелкой), деформация шейки мочевого пузыря, б — вид установленного уретрального стента (отмечен стрелкой) в позицию простатического отдела уретры.

Такая комплексная проблема требует новых технических приемов для ее решения. Наша статья посвящена новому методу оперативного вмешательства, и мы на примере лечения трех пациентов хотим показать свой так называемый гетеротопический подход.

Если методы реконструктивных, пластических и микрохирургических вмешательств практически во всех случаях позволяют решать проблему нехватки пластического материала для уретропластики, то для выполнения интерпозиции неоуретры в обход рубцово-дегенеративной зоны промежности необходимы новые технические приемы [5]. Мы считаем весьма перспективным использование обходных вариантов уретропластики, то есть создание фактически новых «трасс» прохождения неоуретры [6]. В 2014 г. нами были разработаны новые способы отведения мочи и уретропластики, которые объединены общим названием «Обходная гетеротопическая уретропластика» (Патенты на изобретение № 2558452 и 2558460) [7, 8].

Таким образом, целью нашей работы стало изучение эффективности оперативного лечения протяженных стриктур заднего отдела уретры методом обходной гетеротопической уретропластики.

Метод обходной гетеротопической уретропластики был применен и апробирован на трех пациентах, которых объединяет наличие протяженной облитерации или дефекта заднего отдела уретры с вовлечением в рубцовый процесс и шейки мочевого пузыря в результате травмы или ятрогении.

Залогом успеха гетеротопической уретропластики является успешное выполнение трех этапов, поставленных перед нами:

- 1-й этап — обеспечение достаточного, хорошо васкуляризованного пластического материала для создания недостающей уретры;
- 2-й этап — создание нового надежного и функционального соустья между передней стенкой мочевого пузыря и неоуретрой/уретрой;
- 3-й этап — обеспечение механизма, препятствующего недержанию мочи, заменяющего отсутствие удерживающего мочу сфинктера мочевого пузыря.

Клиническое наблюдение 1

Пациент К. 57 лет в 2000 г. перенес трансуретральную резекцию (ТУР) гиперплазии простаты. В последующем сформировалась протяженная стриктура простатического отде-

ла уретры (рис. 1а). В условиях урологического стационара в течение следующих 2 лет неоднократно предпринимались безуспешные попытки лечения этой стриктуры: выполнялись трансуретральные уретротомии, бужирования, установки уретральных стентов (рис. 1б).

При поступлении в нашу клинику у пациента отведение мочи осуществлялось через эпицистостому. Самостоятельное мочеиспускание не сохранено.

Пациенту была выполнена цистоскопия через надлобковый свищ, в результате которой выявлена выраженная рубцовая деформация шейки мочевого пузыря и наличие «ложных ходов» пузырно-уретрального соустья как очевидное следствие ранее перечисленных неэффективных попыток лечения данной стриктуры.

В связи с выраженными рубцовыми изменениями шейки мочевого пузыря пациенту выполнена одноэтапная уретропластика с использованием лучевого реваскуляризуемого кожно-фасциального аутотрансплантата с наложением нового неоуретрально-пузырного анастомоза в гетеротопическую позицию. Приводим последовательный ход выполненной ему операции.

Операция выполнялась через два доступа: надлобковый и промежностный. Первым этапом, через гипогастральную область, был выполнен надлобковый доступ к передней стенке мочевого пузыря вместе с зоной установки эпицистостомического катетера.

Второй этап операции начал через промежностный доступ из положения Тренделенбурга (головной конец операционного стола наклонен на 15–30 градусов в положении пациента лежа на спине с поднятыми и отведенными ногами). Полностью мобилизован бульбозный отдел уретры до проксимального конца стриктуры (рис. 2а), уретра пересечена на уровне мембранозной части. При ревизии отмечены невозможность проведения бужа в мочевой пузырь проксимальнее мембранозного отдела уретры, а также рубцовый процесс окружающих уретру тканей (рис. 2б). С учетом непроходимости всего простатического отдела уретры и рубцовой деформации шейки мочевого пузыря воссоздание естественного пузырно-уретрального соустья посчитали сомнительным.

Интраоперационно нами подтверждено ранее принятое решение о намерениях:

- использовать технику восстановления уретры с использованием свободного лучевого микрохирургического лоскута;
- удлиненную лучевым лоскутом уретру провести через промежность позади лона (ортотопически);

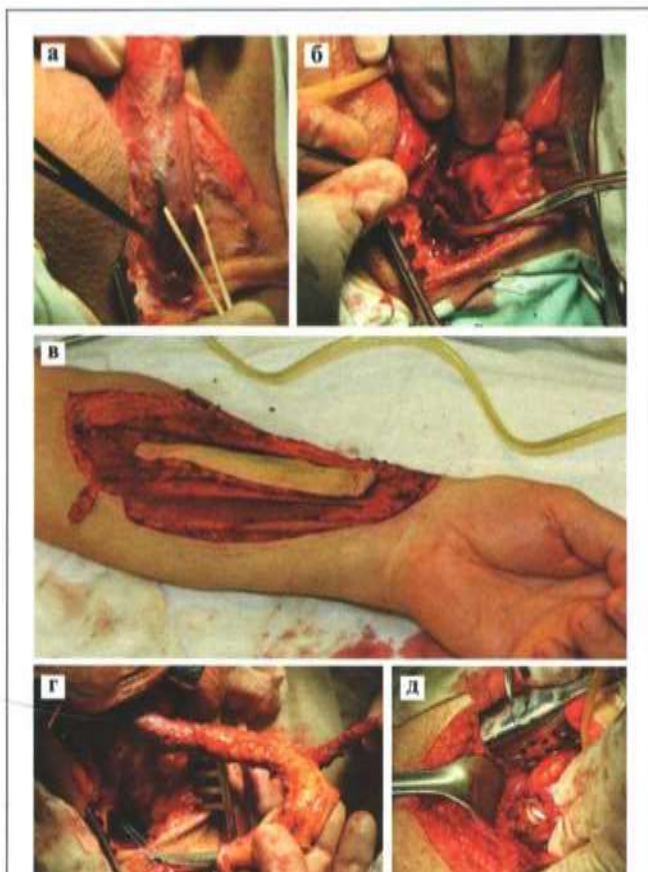


Рис. 2. Пациент К. Второй этап выполнения операции
Выделение уретры на протяжении (а) и её отсечение на уровне стриктуры в зоне начала мембранозного отдела уретры (б); выделение лучевой кожно-фасциального аутоотрансплантата, из которого в последующем на катетере Фолея будет сформирована неоуретра. Размеры лоскута составили 14 см × 3,5 см. Длина сосудистой ножки (лучевая артерия с комитантными венами) составила 8 см. Дистальный конец лоскута ориентирован к кисти, проксимальный к локтю (в); анастомоз собственной уретры с проксимальным концом тубуляризованного кожно-фасциального лучевого аутоотрансплантата (г), пузырно-неоуретральный анастомоз (д).

• сформировать соустье между неоуретрой и передней стенкой мочевого пузыря в интактной зоне, ниже расположения цистостомы. То есть по сути сформировать новое гетеротопическое соустье в обход шейки мочевого пузыря.

Приводим ход дальнейшей операции. На левом предплечье по стандартной технике (размером 14 на 3,5 см) забран лучевой кожно-фасциальный реваскуляризируемый аутоотрансплантат, из которого на катетере Фолея сформирована неоуретральная трубка с внутренней кожной выстилкой (рис. 2в). Неоуретрой мы удлинили собственную уретру, сформировав анастомоз между проксимальным концом лоскута и культей уретры на том же катетере Фолея (рис. 2г).

Через сформированный канал в промежности под лобковым сочленением неоуретральный аутоотрансплантат проведен насквозь в обход и параллельно шейке мочевого пузыря и выведен в рану надлобкового доступа к ранее подготовленной области передней стенки мочевого пузыря. В выбранной области передней стенки мочевого пузыря сформировали отверстие около 2 см в диаметре. Выполнили прецизионный анастомоз



Рис. 3. Пациент К. Ретроградная цистоуретрография после операции. Начало и конец неоуретры отмечены стрелками. Косая проекция.

данного отверстия в стенке мочевого пузыря с дистальным концом неоуретры, погрузив катетер Фолея в мочевой пузырь (рис. 2д).

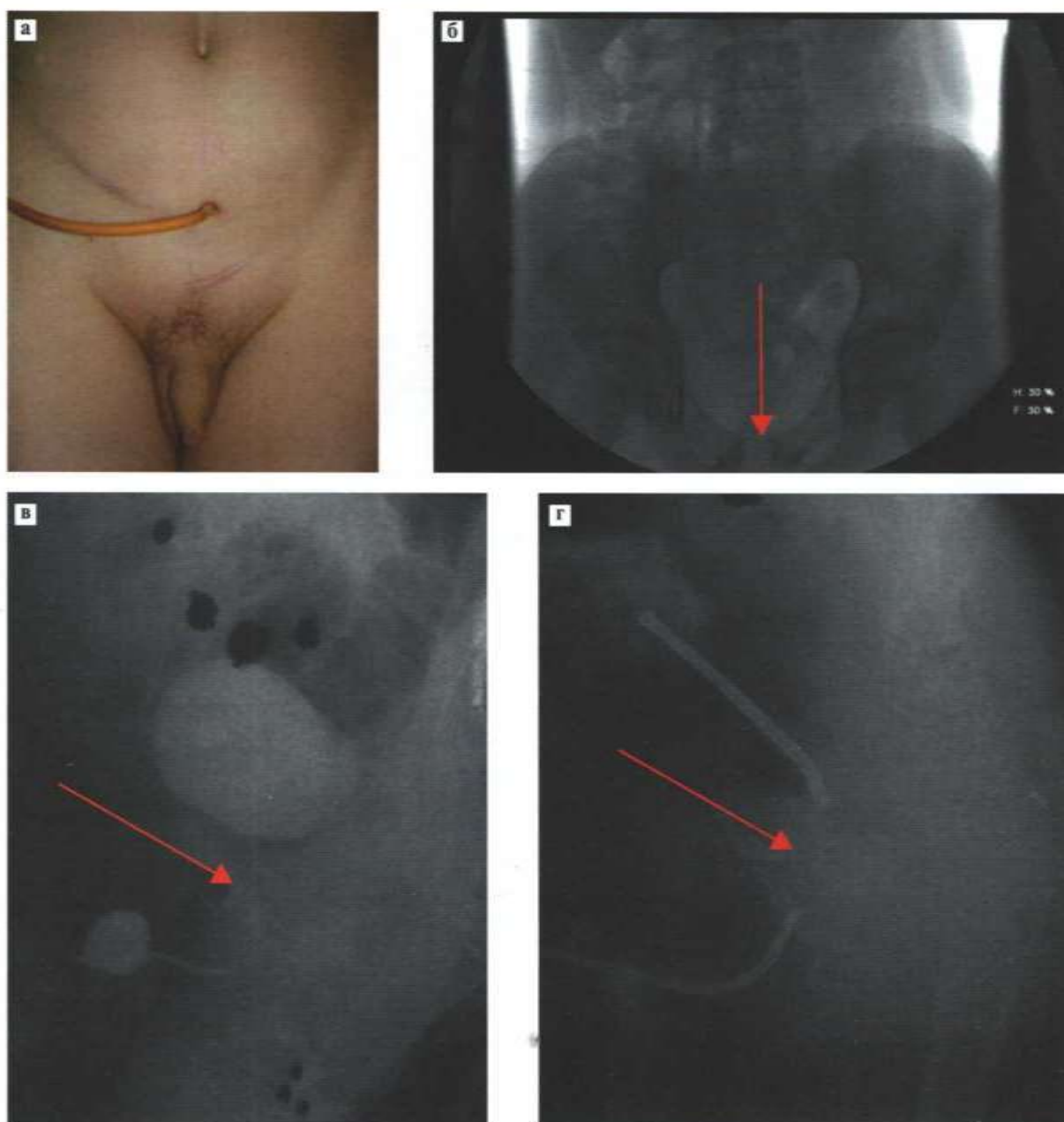
Микрохирургический этап: под микроскопом лучевой сосудисто-нервный пучок (лучевая артерия с комитантными венами) свободного лоскута анастомозирован конец-в-конец с заранее выделенными глубокими нижними эпигастральными сосудами. Для сосудистого шва использованы полипропиленовые монофиламентные нити 8/0.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Мочевой катетер и эпицистостома удалены на 14-й и 21-й дни соответственно. Выполнена ретроградная цистоуретрография (рис. 3) и фиброцистоуретроскопия, отмечены полная проходимость неоуретры, ее состоятельность в области пузырно-неоуретрального соустья, достаточный диаметр неоуретры, отсутствие стриктур в области уретро-неоуретрального и неоуретрально-пузырного анастомозов.

Данная операция стала возможной вследствие отсутствия грубых рубцовых изменений окружающих тканей, характерных для травмы костей таза и некоторых ятрогенных повреждений мочевого пузыря. В этом случае проведение реконструируемой части неоуретры за лонным сочленением с точки зрения техники было выполнено без особых затруднений. Но как быть в случаях, когда наблюдается выраженная рубцовая деформация промежности, создающая ряд технических трудностей для формирования позадилобкового хода уретры? Ответ на этот вопрос можно найти, проанализировав следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 2

Пациент С., подросток 12 лет, поступил с картиной полной утраты всей задней уретры (от ее бульбозного отдела до мочевого пузыря) и шейки мочевого пузыря. Отведение мочи за год до операции осуществлялось через эпицистостому (рис. 4а). Данное состояние возникло как осложнение ранее выполненной аппендэктомии (30.07.2009), когда в



а — внешний вид тела пациента; б — рассеченные лонные кости на обзорной рентгенограмме (отмечены стрелкой); в, г — отсутствие шейки мочевого пузыря, простатической и мембранозной частей уретры при цистоуретрографии (отмечено стрелками).

Рис. 4. Пациент С. при поступлении

процессе оперативного вмешательства вышеперечисленные структуры по неизвестной причине были удалены. Пытаясь устранить последствия данной операции, пациента подвергли рассечению лонных костей (рис. 4б), однако эффект достигнут не был, после чего спустя год пациент обратился к нам.

При выполнении предоперационного обследования (компьютерная томография, уретрография) было выявлено грубое нарушение анатомических структур в области мочевого пузыря, отсутствие шейки мочевого пузыря и уретры вплоть до бульбозного отдела (рис. 4в, г), что было подтверждено и интраоперационно во время выполнения ретроградной и антеградной уретроцистоскопии.

Выполнить микрохирургическую пересадку лоскута с одномоментной реконструкцией уретры в данном случае не пред-

ставлялось возможным из-за тяжелого психологического состояния пациента. Учтя результаты пред- и интраоперационного обследования, а также все сопутствовавшие факторы, мы поставили перед собой следующие задачи:

- избавить пациента от эписцистостомы уже на первом этапе хирургического лечения;
- создать благоприятные условия для последующей реконструкции уретры вторым этапом.

Таким образом, лечение данного пациента состояло из двух операций. На первом этапе оперативного лечения после осуществления доступа к мочевому пузырю пациенту С. сформировали искусственную уретру в паховой области с помощью тубуляризованного, ротированного кожно-фасциального пахового лоскута на поверхностной артерии, огибающей подвздошную кость (рис. 5).

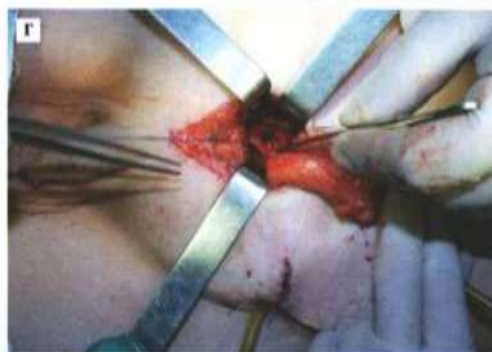
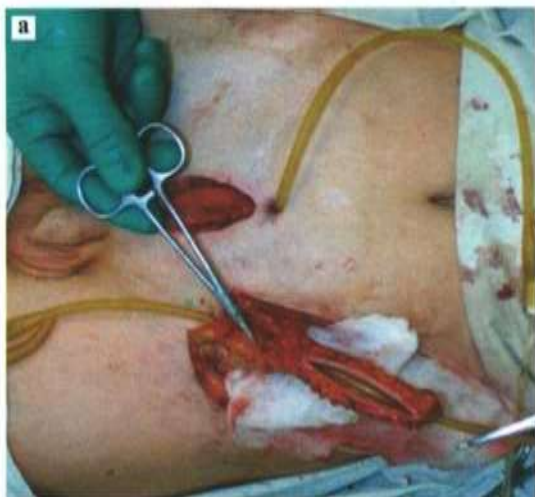


Рис. 5. Пациент С. Первый этап выполнения операции

Тубуляризованный паховый кожно-фасциальный лоскут (а и б); в — вид выделенной стенки мочевого пузыря; г — создание неоуретрально-пузырного анастомоза.

Артифициальную уретру провели в подкожном туннеле и анастомозировали с передней стенкой мочевого пузыря (рис. 5) ниже эпицистостомического отверстия, которое ушили двухрядным швом. Длина уретры, дугообразно расположенной в подкожной клетчатке с целью создания запаса

по длине для последующей реконструкции, составила 14 см. В результате операции наружное отверстие артифициальной уретры, сформированной из пахового лоскута, было расположено в левой паховой области, на 10 см выше основания полового члена. Послеоперационный период протекал без



**Рис. 6. Пациент С. Внешний вид тела пациента после первого этапа операции.
«Мочеиспускание» через неоуретру при напряжении мышц живота**

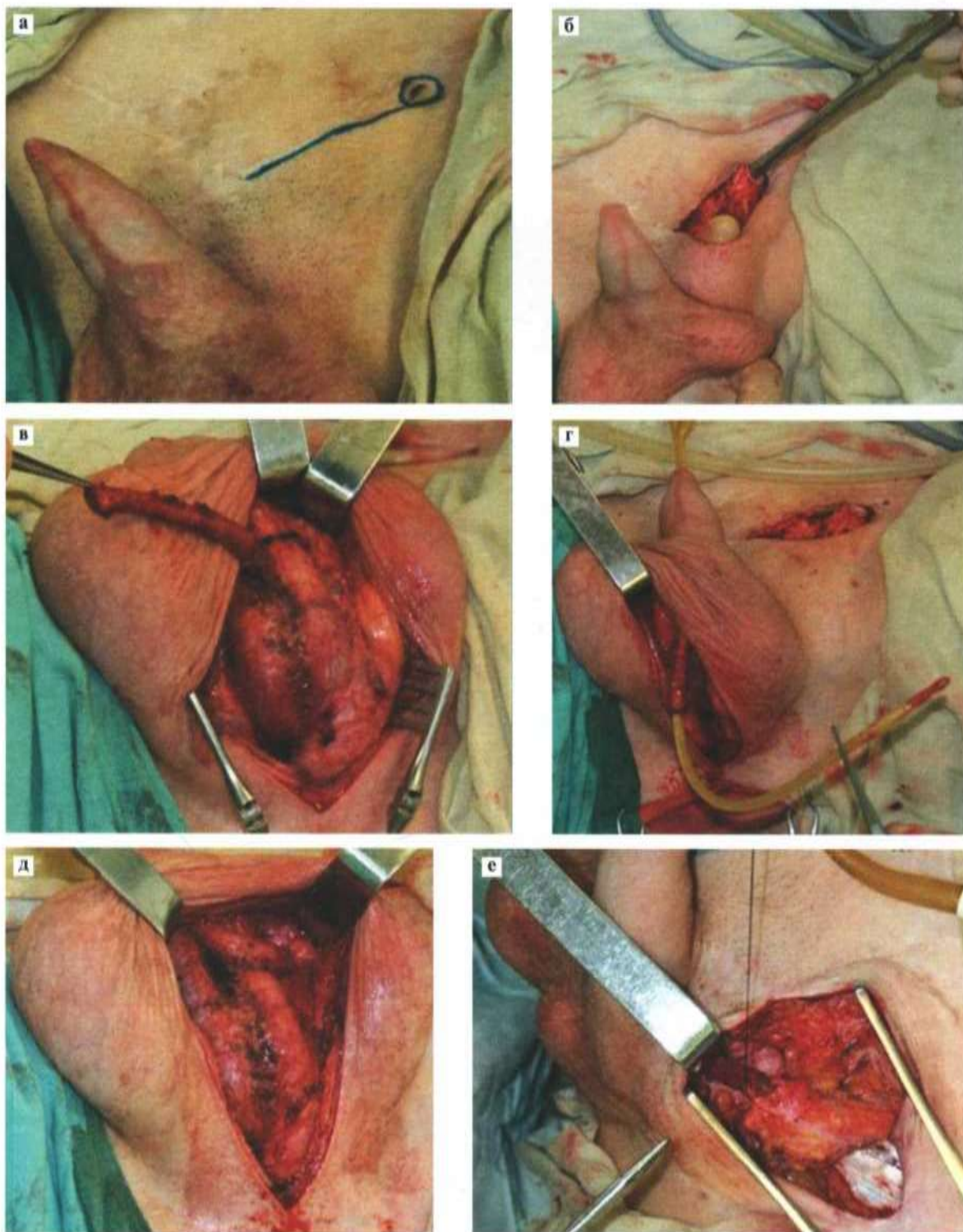


Рис. 7. Пациент С. Второй этап выполнения операции

а — предоперационная разметка; б — выделение неоуретрального кондукта от его наружного отверстия до места впадения в стенку мочевого пузыря; в — выделение уретры до места начала стриктуры и ее ротация вокруг ножки кавернозного тела; г — проведение выделенного фрагмента уретры в подкожном туннеле над лобком; д и е — уретро-неоуретральный анастомоз под кожей передней брюшной стенки.

осложнений. Пациент был выписан домой для реабилитации и подготовки к следующему этапу лечения.

Следующий этап хирургического лечения был выполнен после стабилизации психологического статуса пациента, через год после первого этапа. До повторного вмешательства пациент

осуществлял опорожнение мочевого пузыря путем напряжения прямых мышц живота, отмечая при этом примерно через час после мочеиспускания начало подтекания мочи (рис. 6). Прогнозируемый по времени «сухой период» позволил пациенту более адекватно контролировать процесс мочеотведения.

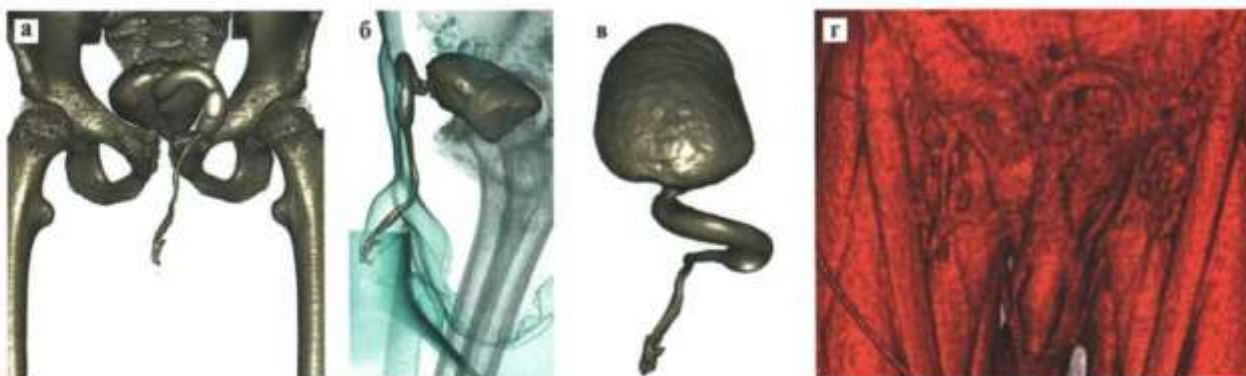


Рис. 8. Пациент С. Микционная мультиспиральная цистоуретрография
3D-реконструкция мочевыводящих путей: а — прямая проекция, б — саггитальная проекция, в — прямая проекция без костей таза, г — прямая проекция с учетом мягких тканей.

Второй этап включил соединение искусственной уретры из ротированного пахового лоскута с бульбозной частью собственной уретры пациента. Собственную уретру выделили на протяжении от бульбозного отдела до пенископического угла, где она была ротирована каудально и далее

проведена с огибанием левого кавернозного тела над лобком и размещена в подкожной клетчатке паховой области. Искусственная уретра в левой паховой области была выделена на протяжении около 2 см от окружающих тканей и ротирована в сторону лобка. Уретрано-неоуретральный

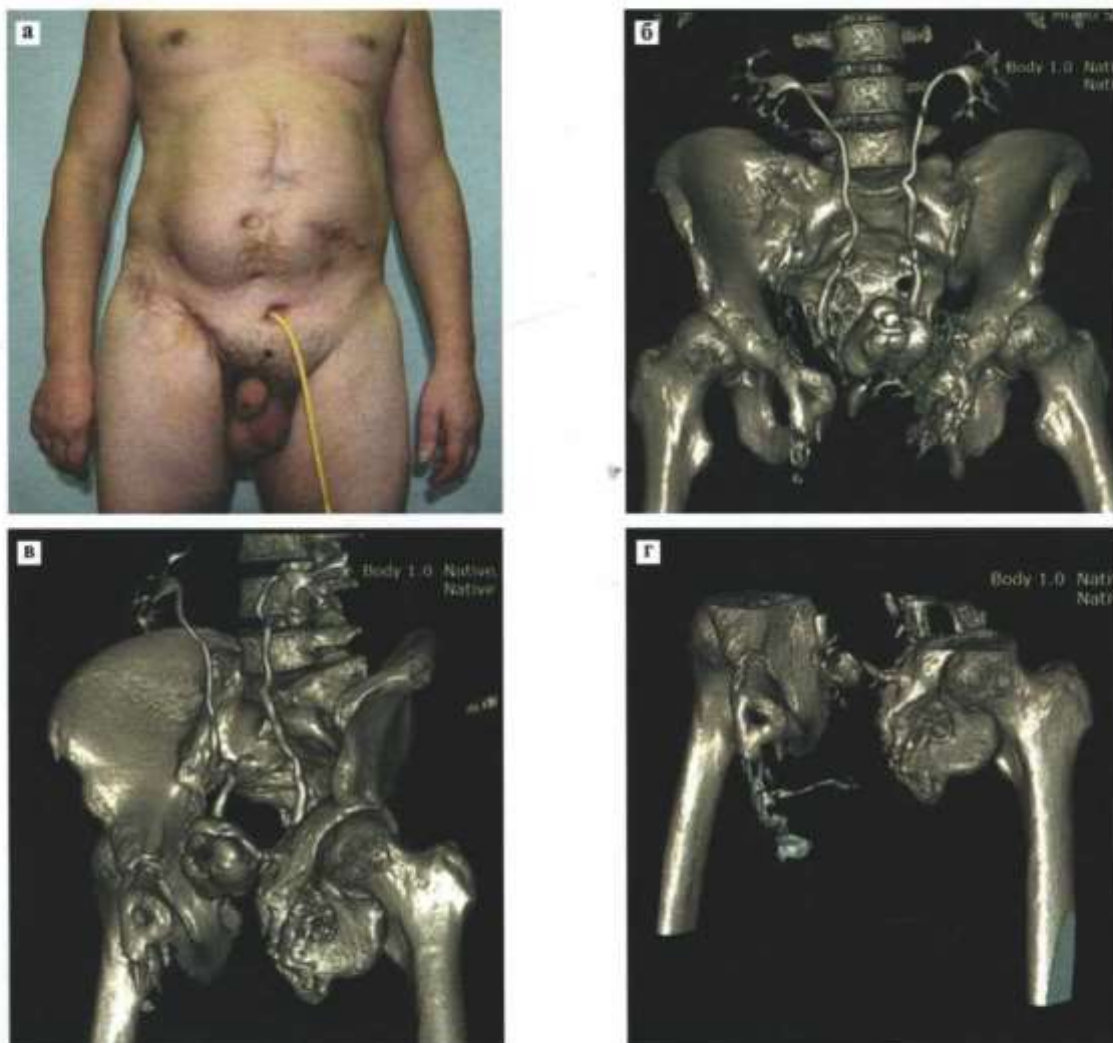


Рис. 9. Пациент Л. при поступлении
а — внешний вид тела пациента, б-г — 3D-реконструкция компьютерного томографического изображения по данным МСКТ органов мочевыделительной системы.

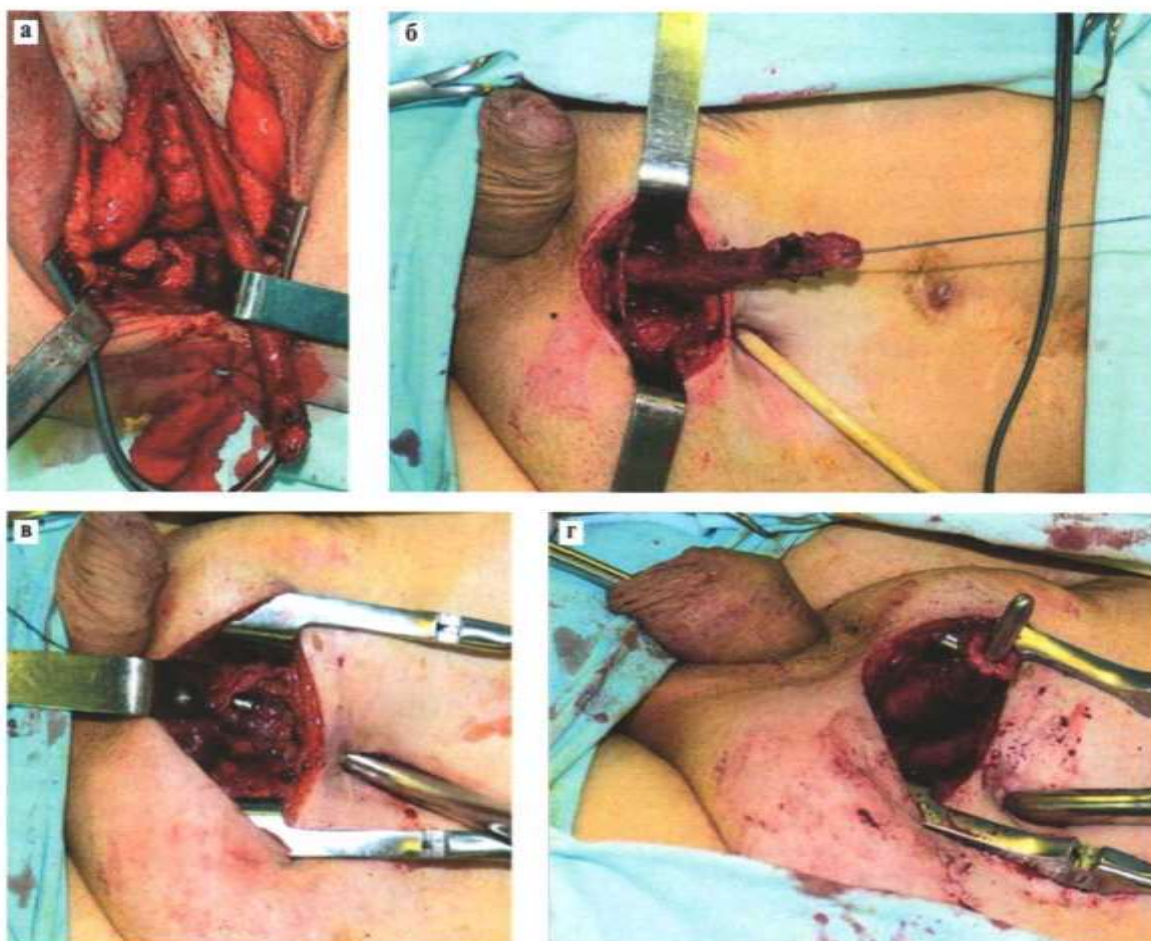


Рис. 10. Пациент Л. Этапы выполнения операции

а — уретра выделена до места начала облитерации, б — выделенный фрагмент уретры проведен в подкожном туннеле над лобком, в — экспозиция стенки мочевого пузыря через эпицистостомическое отверстие, г — этап формирования уретро-пузырного анастомоза.

анастомоз был наложен конец-в-конец без натяжения (рис. 7).

В результате проведенной операции нижние мочевыводящие пути пациента состояли из мочевого пузыря, соустья стенки мочевого пузыря с искусственной уретрой из ротированного пахового лоскута, а также анастомоза неоуретры с бульбозной частью собственной уретры, имеющей гетеротопический надлобковый ход. При проведении послеоперационной микционной мультиспиральной цистоуретрографии отмечена состоятельность анастомозов, свободная проходимость полученного мочеиспускательного канала на всех уровнях (рис. 8).

Послеоперационный период пациента осложнился образованием точечного кожного свища, который был успешно устранен с помощью дополнительного оперативного вмешательства.

На 2023 г. пациент ведет активный образ жизни, его психоэмоциональное состояние нормализовалось. Он самопроизвольно опорожняет мочевой пузырь каждые 2 часа, объем мочевого пузыря около 250 мл. Подтекание мочи незначительное. Сухие промежутки составляют 2–2,5 ч. Эректильная функция не нарушена.

Данная операция технически проста, она позволяет избавляться от риска сосудистых осложнений, присущих микрохирургическим пересадкам, может применяться у соматически тяжелых и возрастных пациентов. Единственный недостаток этой операции — ограниченный контроль за мочеиспус-

анием, однако с течением времени наблюдалась тенденция к улучшению его степени.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Л. 41 года в 2013 г. получил сочетанную производственную травму с обширным повреждением костей таза, прямой кишки, мочевого пузыря и уретры, которая послужила началом массы вмешательств, направленных на устранение ее последствий. Первичная реконструктивная операция с наложением эпицистостомы, релапаротомия с резекцией тонкой кишки по поводу осложнения в виде тонкокишечной непроходимости, вскрытие флегмон передней брюшной стенки и неоднократные хирургические обработки ран, две цистолитотрипсии по причине образования камней в мочевом пузыре на фоне длительной эпицистостомии — все это предшествовало обращению пациента к нам.

Пациент обратился с картиной микроцистита (вследствие травмы мочевого пузыря и длительного отведения мочи через эпицистостому), объем которого на момент обследования составлял около 50 мл, протяженной стриктурой задней уретры и отсутствием шейки мочевого пузыря по данным МСКТ (рис. 9). При планировании операции мы столкнулись сразу с тремя описанными выше проблемами: сложностью доступа из-за выраженного рубцового процесса тканей промежности, проблемой нехватки пластического материала для наложения уретро-уретрального анастомоза

«конец-в-конец» либо создания пузырно-уретрального или неоуретрального соустья.

Основываясь на опыте выполненных ранее хирургических вмешательств и с учетом клинической картины, типичной для последствий травмы костей таза с дистракционным повреждением уретры, мы также выбрали для лечения пациента Л. вариант обходной гетеротопической уретропластики. Интраоперационно при ревизии собственной уретры через промежностный доступ выявлена ее облитерация на протяжении всего простатического отдела.

Приводим последовательный ход операции. Уретра отсечена в месте облитерации (рис. 10а), отделена от ножжек кавернозных тел и в связи с выраженной рубцовой деформацией мягких тканей промежности проведена в подкожном туннеле над лобком (рис. 10б). Через доступ над лоном выделена стенка мочевого пузыря (рис. 10в), после чего выполнен анастомоз проксимального фрагмента собственной уретры с мочевым пузырем (рис. 10г).

В результате выполненной операции полностью восстановлено произвольное мочеиспускание. Более того, спустя 5 мес. после операции при выполнении фиброцистоскопии отмечено смыкание отверстия пузырно-неоуретрального соустья. Сухой промежуток у пациента составлял 1,5 ч, что свидетельствовало об увеличении емкости мочевого пузыря по сравнению с дооперационными данными. Данный факт может быть связан с активностью мышц-детрузоров, однако он позволяет выдвинуть и косвенно подтвердить гипотезу о возможности формирования естественного сфинктера мочевого пузыря в месте гетеротопического соустья.

Оценку результатов проведенных нами оперативных вмешательств проводили по следующим критериям: состоятельность анастомозов, наличие осложнений в послеоперационном периоде, проходимость мочевыводящих путей, возможность выполнения акта произвольного мочеиспускания, степень контроля за мочеиспусканием, сохранение эректильной функции, психологическое состояние пациентов после проведенного лечения, необходимость ношения эпицистостомы и катетеризации в послеоперационном периоде.

Согласно большей части выбранных критериев, во всех трех клинических наблюдениях получены хорошие результаты: анастомозы состоятельны, мочевыводящие пути проходимы на всем протяжении, акт произвольного мочеиспускания возможен, эректильная функция сохранена, психологическое состояние пациентов улучшилось, отпала необходимость эпицистостомы или уретрального катетера. Во втором клиническом наблюдении отмечалось осложнение в виде небольшого кожного свища, которое было устранено оперативным путем. Во всех трех клинических наблюдениях степень контроля за мочеиспусканием, к сожалению, ограничена.

Представленный метод обходной гетеротопической уретропластики может стать операцией выбора в случае сильной рубцовой деформации мягких тканей промежности у пациентов, перенесших тяжелую травму с переломом костей таза. Наличие модифицированной техники операции, не требующей пересадки свободных лоскутов, может дать возможность выполнения данной операции пациентам с тяжелыми соматическими заболеваниями. Вместе с тем открытым остается вопрос недержания мочи, однако эта проблема на данном этапе может быть решена с использованием пенильных зажимов или искусственного сфинктера.

Как перспективное направление для дальнейшего изучения можно рассматривать вопрос произвольного

формирования аналога сфинктера в области анастомоза гетеротопической уретры и стенки мочевого пузыря. В настоящий момент все прооперированные по нашей методике пациенты находятся под динамическим наблюдением для определения возможности формирования такого сфинктера в случаях пузырно-уретрального анастомоза с собственной уретрой (пациент Л.), а также с различными вариантами неоуретры с кожной выстилкой (пациенты К. и С.).

Предложенный способ лечения имеет минимальное число осложнений и максимальный функциональный и эстетический результат у пациентов с протяженными стриктурами заднего отдела уретры, не поддающимися эндоскопическим и классическим реконструктивным методам лечения. Метод доступен в исполнении в отделениях реконструктивной хирургии и урологии, не требует наличия дополнительного оборудования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Milanov N.O., Adamyan R.T., Startseva O.I., Istranov A.L. Current trends in plastic reconstructive surgery of urogenital area. Sechenovskii vestnik. 2014;2(16):16–22. Russian (Миланов Н.О., Адамьян Р.Т., Старцева О.И., Истранов А.Л. Современные тенденции в пластической реконструктивной хирургии урогенитальной области. Сеченовский вестник. 2014;2(16):16–22).
2. Gamidov S.I., Shneiderman M.G., Pushkar D.Yu., Vasil'ev A.O., Govorov A.V., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu., Dismukhamedov R.D. Results of urethral reconstruction in adults after multiple hypospadias repairs. Urologiya. 2017;2:82–87. Russian (Гамидов С.И., Шнейдерман М.Г., Пушкар Д.Ю., Васильев А.О., Говоров А.В., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Дусмухамедов Р.Д. Результаты реконструкции уретры у взрослых после неоднократных операций по поводу гипоспадии. Урология. 2017;2:82–87).
3. Milanov N.O., Adamyan R.T., Grigoryan V.A., Istranov A.L., Startseva O.I., Aganesov G.A. Kliniko-eksperimental'nye aspekty sozdaniya modeli artifitsial'nogo mochevogo puzrya. XII s'ezd Rossiiskogo obshchestva urologov. M., 2012., p. 381. Russian (Миланов Н.О., Адамьян Р.Т., Григорян В.А., Истранов А.Л., Старцева О.И., Аганесов Г.А. Клинико-экспериментальные аспекты создания модели искусственного мочевого пузыря. XII съезд Российского общества урологов. М., 2012., с. 381).
4. Severgina L.O., Menovshnikova L.B., Severgina E.S., Tashpulatov B.K., Rapoport L.M. Features of postoperative morbidity at different forms of hypospadias. Rossijskie medicinskie vesti. 2013;18(4):42–45. Russian (Севергина Л.О., Меновщикова Л.Б., Севергина Э.С., Ташпулатов Б.К., Рапопорт Л.М. Особенности развития послеоперационных осложнений при разных формах гипоспадии. Российские медицинские вести. 2013;18(4):42–45).
5. Elbakry A. Tissue interposition in hypospadias repair: a mechanical barrier or healing promoter? Arab Journal of Urology. 2011;9(2):127–128.
6. Novikov A.I., Sinelnikov L.M. Our experience of the one-stage substitution urethroplasty for long anterior urethral strictures. Andrologiya i genital'naja hirurgiya. 2010;1:29–34. Russian (Новиков А.И., Синельников Л.М. Опыт одноступенчатой заместительной уретропластики при протяженных стриктурах передней уретры. Андрология и генитальная хирургия. 2010;1:29–34).
7. Milanov N.O., Adamyan R.T., Zorkin S.N., Zelyanin A.S., Startseva O.I., Gulyaev I.V., Istranov A.L. Sposob otvedeniya mochi. Patent No. 2558452 ot 10.08.15. Russian (Миланов Н.О., Адамьян Р.Т., Зоркин С.Н., Зелянин А.С., Старцева О.И., Гуляев И.В., Истранов А.Л. Способ отведения мочи. Патент №2558452 от 10.08.15.)
8. Milanov N.O., Adamyan R.T., Zorkin S.N., Zelyanin A.S., Startseva O.I., Gulyaev I.V., Istranov A.L. Sposob uretroplastiki. Patent No. 2558460 ot 10.08.15. Russian (Миланов Н.О., Адамьян Р.Т., Зоркин С.Н., Зелянин А.С., Старцева О.И., Гуляев И.В., Истранов А.Л. Способ уретропластики. Патент №2558460 от 10.08.15.)

Поступила 30.05.2023

Принята в печать 16.08.2023

Received 30.05.2023

Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

BYPASS HETEROTOPIC URETHROPLASTY AS A METHOD OF POSSIBLE CHOICE IN THE SURGICAL TREATMENT OF EXTENDED STRICTURES OF THE POSTERIOR URETHRA. ONE CONCEPT - THREE CLINICAL CASES

A.A. Kamalov¹, R.T. Adamyan^{1,2}, A.L. Istranov²,
O.I. Startseva², S.N. Zorkin², A.V. Verzin⁴, M.M. Ekhyon⁵,
Kh.Z. Imanova², O.Yu. Nesterova¹

¹Medical Research and Education Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia; ⁴N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵City Clinical Hospital 31, Moscow, Russia

Corresponding author: O.Y. Nesterova – PhD (Med), Urologist, Researcher, Urology and Andrology Unit, Medical Research and Education center, Lomonosov Moscow State University, senior lecturer of the Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: oy.nesterova@gmail.com

Objective. To study the effectiveness of surgical treatment of extended strictures of the posterior urethra by the method of bypass heterotopic urethroplasty.

The authors present 3 patients after urethral reconstruction by the method of bypass heterotopic urethroplasty. Patients before surgery were united by the lack of patency of the posterior urethra for a significant length as a result of trauma or iatrogenic injury, as well as the need to have a cystostomy and the inability to restore the patency of the urethra by traditional methods of conservative and surgical treatment.

The patency of the urethra was restored in all patients, the cystostomy was removed, and a certain level of control of urination was achieved.

The method of bypass heterotopic urethroplasty may become the operation of choice in the treatment of hard-to-reach strictures and obstructions of the posterior urethra due to the high effectiveness of treatment. Despite the fact that the issue of incontinence remains unresolved, this method allows us to hypothesize that neosphincter mechanisms can spontaneously form in the area of anastomosis of the heterotopic urethra and the bladder wall over time.

Keywords: urethral reconstruction, heterotopic urethroplasty, urethral strictures, groin flap, radial flap

The authors declare no conflict of interest. For citation: Kamalov A.A., Adamyan R.T., Istranov A.L., Startseva O.I., Zorkin S.N., Verzin A.V., Ekhyon M.M., Imanova Kh.Z., Nesterova O.Yu. Bypass heterotopic urethroplasty as a method of possible choice in the surgical treatment of extended strictures of the posterior urethra. One concept - three clinical cases. Urologia. 2023;5:82-91.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.82-91>

Информация об авторах:

Камалов А.А. – академик РАН, д.м.н., профессор, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Адамян Р.Т. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: rtadamyam@mail.ru

Истранов А.Л. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: plasticsurgeon@yandex.ru

Старцева О.И. – д.м.н. профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Первый

МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: ostarceva@mail.ru

Зоркин С.Н. – д.м.н., профессор, руководитель центра детской урологии и андрологии, заведующий урологическим отделением с группами репродукции и трансплантации, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: zorkin@nczd.ru

Верзин А.В. – к.м.н., руководитель группы микрохирургии и урологической травмы НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: sekr.urology@gmail.com

Эхоян М.М. – врач-уролог ГКБ № 31 ДЗМ города Москвы, Москва, Россия; e-mail: miso83@list.ru

Иманова Х.З. – студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: hannaيمانова@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8335-8283>

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

Information about the authors:

Kamalov A.A. – Academician of the Russian Academy of Sciences; Dr.Sc.(Med), Full Prof., Director Medical Research and Educational center, Lomonosov Moscow State University; Head Dept of Urology and Andrology Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Adamyan R.T. – Dr.Sc.(Med), Full Prof., chief researcher Medical Research and Educational center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: rtadamyam@mail.ru

Istranov A.L. – Dr.Sc.(Med), Prof., Departments of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: plasticsurgeon@yandex.ru

Startseva O.I. – Dr.Sc.(Med), Prof., Departments of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: ostarceva@mail.ru

Zorkin S.N. – Dr.Sc.(Med), Full Prof., head of the Center for Pediatric Urology and Andrology, Head of the Urology department with reproduction and transplantation groups, National Medical Research Center for Children's Health Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russia; e-mail: zorkin@nczd.ru

Verzin A.V. – PhD (Med), Head of the Microsurgery and Urological Trauma Group Hospital of the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the FSBI "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: sekr.urology@gmail.com

Ekhyon M.M. – urologist of the State Clinical Hospital 31, Moscow, Russia; e-mail: miso83@list.ru

Imanova K.Z. – student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: hannaيمانова@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8335-8283>

Nesterova O.Yu. – PhD (Med), Urologist, Researcher, Urology and Andrology Unit, Medical Research and Education center, Lomonosov Moscow State University, senior lecturer of the Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: oy.nesterova@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>

**ОБШИРНОЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕ
ТРАНСКУТАННОЙ ТОЛСТОИГОЛЬНОЙ БИОПСИИ ПОЧКИ**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для связи: А. Г. Янковой — д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки
отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия; e-mail: 48yankovoy@mail.ru

Транскуптанная биопсия собственных почек (ТБП) остается золотым стандартом для установления этиологии заболевания почек и дальнейших методов лечения и прогнозирования осложнений. ТБП считается относительно безопасной процедурой. Однако данная манипуляция может приводить к формированию паранефральной гематомы различного объема, гематурии различной интенсивности, что требует в очень редких случаях экстремальных процедур, таких как нефрэктомия. В статье приводится описание случая образования обширной гематомы после транскуптанной толстоигльной биопсии нативной почки у больного хроническим диффузным гломерулонефритом гематурической формы, ХБП — 3б, АЗ. По данным биопсии диагностированы IgA — нефропатия с картиной фокального сегментарного и глобального гломерулосклероза, гипертонический нефроангиосклероз. Через два часа после ТБП, по данным УЗИ правой биопсированной почки, имеется изохогенное образование с нечеткими контурами неправильной формы, охватившей нижний полюс и распространившееся по латеральному краю почки. Примерный объем — 510,3 см³. Несмотря на проводимую гемостатическую терапию отмечено увеличение паранефральной гематомы до 840 см³. Хирургическое удаление ее не было выполнено. Ревизию забрюшинного пространства решено не выполнять, руководствуясь следующими соображениями: отсутствие болевого синдрома, отсутствие снижения гемоглобина крови, гематокрита крови, лейкоцитоза, субфебрильной температуры как признака нагноившейся гематомы, удовлетворительное состояние самого больного. При оперативном вмешательстве имеется большая вероятность инфицирования гематомы, повторного кровотечения из-за отсутствия компрессионного момента гематомой места пункции с возможной потерей правой почки. Было показано, что использование ультразвука в течение первого часа после ТБП может играть определенную роль в определении дальнейшей тактики лечения и прогнозирования осложнений. Объясняется хирургическая тактика при возникновении данного осложнения. Формирование обширной гематомы после ТБП не является обязательным сигналом для выполнения ревизии. Так как возможное кровотечение и образование гематомы является основным первичным осложнением, по этой причине всегда необходимо оценивать риск/польза ТБП для пациента и получать информированное согласие перед биопсией почки.

Ключевые слова: биопсия почки, геморрагические осложнения, гематома

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Янковой А.Г., Степанов В.А. Обширное геморрагическое осложнение после транскуптанной толстоигльной биопсии почки. Урология. 2023;5:92-95.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.92-95>

Пионером транскуптанной биопсии собственной почки считается Alwall Nils, который в 1944 г. усовершенствовал методику транскуптанной биопсии печени и использовал ее для биопсии почки, что позволило автору получить почечную ткань у 10 из 13 больных [1]. Тем не менее описание способа чрескожной биопсии собственных почек было тщательно описано в 1951 г. P. Ivesen et C. Brun [2].

Транскуптанная биопсия почек (ТБП) остается золотым стандартом для определения этиологии заболевания почек и дальнейших методов лечения [3]. На основании проведенного исследования данных биопсии не только производится прогнозирование и выбор лечения собственных почек, но и является информативной процедурой для трансплантированных почек с последующей оценкой функционирующего пересаженного органа в послеоперационном периоде, для дифференциальной диагностики острого или хронического отторжения или развития гломерулонефрита *de novo* [4].

ТБП считается относительно безопасной процедурой, если она проводится в специализированных центрах и

врачами, прошедшими соответствующий курс обучения. Однако данная манипуляция может приводить к формированию паранефральной гематомы различного объема, гематурии различной интенсивности, что требует в очень редких случаях серьезных вмешательств, таких как нефрэктомия. ТБП может также приводить к смерти больного. [5, 6]. По данным К. М. Согарі и соавт., отмечено развитие транзиторной гематурии в 3,5%, необходимость ангиографии для выяснения источника кровотечения — в 0,6%, необходимость в нефрэктомии в связи с не корригируемым кровотечением — в 0,01% и смерть — в 0,02% наблюдений. Так как кровотечение с образованием гематомы является основным первичным осложнением, по этой причине всегда необходимо оценивать риск/польза ТБП для пациента и получать информированное согласие перед биопсией почки [7].

Приводим описание клинического наблюдения образования обширной гематомы после ТБП у больного хроническим диффузным гломерулонефритом.



Рис. 1. Ультразвуковая картина правой почки. Первые сутки после биопсии. Стрелками указана паранефральная гематома собственной почки после транскutánной пункционной биопсии. Размер образования 8,4х7,5х8,1 см

Больной Л. 39 лет поступил с предварительным диагнозом «хронический диффузный гломерулонефрит, гематурическая форма, гиперлипидемия» в отделение трансплантологии и диализа для обследования и установления диагноза. Болен с февраля 2016 г. При обследовании выявлена протеинурия до 1,0 г/сут., микрогематурия и повышение суточного креатинина до 160,0 мкмоль/л, гиперлипидемия, коррегируемая медикаментозно, общий белок — 71 г/л, альбумин — 43 г/л, мочевины крови — 8,0 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) — 35,4 мл/мин. Больной госпитализирован для уточнения диагноза и проведения биопсии почки. 14.03.2017 больному под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) (Philips iU-22) выполнена транскutánная толстоигольная биопсия нижнего полюса правой почки. Толщина биопсийной иглы — G16. Биопсийный материал представлен четырьмя столбиками почечной ткани. Была проведена световая и иммунофлюоресцентная микроскопия. По данным биопсии диагностированы IgA — нефропатия с картиной фокального сегментарного и глобального гломерулосклероза, гипертонический нефроангиосклероз.

Через два часа после выполненной ТКБ заподозрено забрюшинное кровотечение. У больного ухудшение самочувствия, выраженная слабость, боль в области пункции в поясничной области справа, холодный, липкий пот. Кожные покровы бледные. Артериальное давление — 70/40 мм рт.ст. Пульс — 115 ударов в 1 мин. Нб — 55 г/л. Нт — 0,18/л. По данным УЗИ правой биопсированной почки, имеется изоэхогенное образование с нечеткими контурами неправильной формы, охватившей нижний полюс и распространившееся по латеральному краю почки. Размер образования — 8,4×7,5×8,1 см. Примерный объем — 510,3 см³. Выявлена гематома в паранефральной ленте правой почки (рис. 1).

20.03.2017. Выполнена компьютерная томография (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства.

Визуализируется фрагментированное образование размером 58,1×78,3×127 мм (объем — 577,7 см³), которое смещает правую почку кпереди и кверху (рис. 2).

Больному назначена инфузионная гемостатическая терапия. Гемоглобин — 118 г/л, эритроциты — 4,48×10¹²/л, гематокрит — 0,36, лейкоциты — 7×10⁹/л, тромбоциты — 325×10⁹/л. Коагулограмма: АЧТВ — 32,9 с, протромбиновое время — 12,1 с, МНО — 1,02, фибриноген — 4,85 г/л, тромбиновое время — 25,8 с.

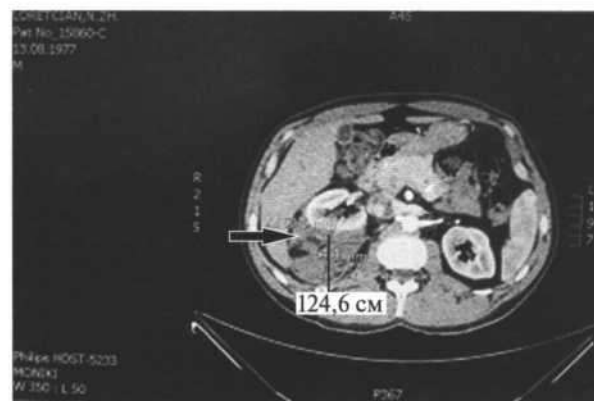


Рис. 2. Компьютерная томограмма правой почки от 20.03.2017. Паранефральная гематома по задней поверхности почки после пункционной биопсии. Сплошной черной стрелкой указана паранефральная гематома



Рис. 3. Компьютерная томограмма правой почки от 27.03.2017. Сагиттальная плоскость. Динамическое наблюдение. Увеличение размера паранефральной гематомы со 124,6 до 148 см. Сплошной стрелкой указана гематома

27.03.2017. Выполнена повторная КТ забрюшинного пространства (в динамике).

Визуализация паранефральной гематомы справа сохраняется. Определяется увеличение объема гематомы с 577,7 до 840 см³. Правая почка оттеснена кпереди (рис. 3).

Несмотря на увеличение гематомы, по данным КТ, состояние больного не ухудшалось. Нб — 120 г/л, Нт — 0,39, А/Д — 120/75 мм рт.ст. Ps — 98 в 1 мин.

Ревизию забрюшинного пространства решено не выполнять, руководствуясь следующими соображениями: отсутствие болевого синдрома, снижение гемоглобина, гематокрита крови, лейкоцитоза, субфебрильной температуры как при-



Рис. 4. Ультразвуковая картина правой почки. 37-е сутки после транскutánной биопсии собственной почки. Гематома значительно уменьшена в размере (4,83x5,6x6,57 см). V — 177,7 см³. Узкой белой стрелкой указана правая почка, Широкой белой стрелкой — паранефральная гематома правой почки. Чёрным контуром выделена гематома

знак нагноившейся гематомы, удовлетворительное состояние самого больного. При оперативном вмешательстве имеется большая вероятность инфицирования гематомы, повторного кровотечения из-за отсутствия компрессионного момента гематомой места пункции с возможной потерей правой почки.

В дальнейшем при динамическом наблюдении за больным отмечалось уменьшение паранефральной гематомы.

При контрольном УЗИ на 37-е сутки после ТКБ правой почки паранефральная гематома значительно уменьшилась в размерах — с 877 до 177,7 см³ (рис. 4).

Состояние больного значительно улучшилось. Отсутствует боль в поясничной области справа. Температура тела — 36,8°С. Артериальное давление — 135/90 мм рт.ст. Пульс — 84 уд. в 1 мин. Объем мочи за сутки — до 3 л. Hb — 13,5 г/л, Ht — 0,42, тромбоциты — 386x10⁹/л, креатинин — 4,4 мкмоль/л, мочевина — 10,7 ммоль/л. Больной выписан домой.

Несмотря на то что, по данным КТ, отмечалось увеличение гематомы с 577,7 до 840,1 см³, состояние больного не ухудшалось, не было снижения гемоглобина, гематокрита, артериального давления, отсутствовал лейкоцитоз, тест на эндотоксин отрицателен, было принято решение ревизию забрюшинного пространства не выполнять. Мы посчитали, что при вскрытии забрюшинного пространства возможно продолжение и/или усиление кровотечения, так как при эвакуации гематомы будет отсутствовать сдавливающий момент гематомой места пункции собственной почки, откуда, собственно, и продолжалось кровотечение. При невозможности остановки кровотечения, вероятно, будет необходима нефрэктомия. Также не исключается инфицирование гематомы, которая из асептической станет инфицированной, что может в дальнейшем привести к сепсису. Исходя из этих заключений, при отсутствии клинических симптомов продолжающегося забрюшинного кровотечения и инфицирования гематомы ревизию забрюшинного пространства нами решено было не выполнять. Правильность нашей тактики подтвердило динамическое наблюдение за больным. Состояние больного клинически не ухудшалось. По данным УЗИ, размер гематомы уменьшился с 840,4 до 177,7 см³.

Чаще всего гематурические осложнения можно лечить, проводя инфузии жидкости и/или компонентов крови [8]. Кроме того, в некоторых случаях упорного кровоте-

чения, перед проведением инвазивных процедур (эмболизации псевдоаневризмы или хирургического вмешательства), чтобы остановить кровотечение, можно прибегнуть к назначению рекомбинантного активированного VII фактора свертывания [9, 10].

Наличие небольшой бессимптомной гематомы до 50,0 см³ часто обнаруживается во время УЗИ почек после биопсии и не является само по себе осложнением. Что касается временного фактора появления гематомы, то исследования показали, что околопочечная гематома выявляется у 90% больных в первые 24–72 ч после процедуры. Большинство околопочечных гематом невелики и бессимптомны и исчезают спонтанно в течение нескольких месяцев. Только в 2% наблюдений гематомы могут иметь клинически значимые осложнения, такие как боль в пояснице, снижение концентрации гемоглобина сыворотки крови или потребность в переливании компонентов крови. Отсутствие гематомы в течении первого часа после биопсии является предиктором неосложненной процедуры [11].

Было показано, что у пациентов, у которых не была выявлена околопочечная гематома в течение часа после биопсии, не развивались серьезные осложнения в 95% наблюдений [12]. В то время как наличие гематомы прогнозировало серьезные осложнения в 43% наблюдений. Таким образом, регулярное использование ультразвукового исследования в течение первого часа после ТПБ может играть определенную роль в определении дальнейшей тактики лечения и прогнозировании осложнений. Однако, поскольку некоторые осложнения могут возникать позже, идеальное время наблюдения должно быть продолжено в течение 24 ч. В серии из 750 биопсий нативной почки сообщалось, что 67% серьезных осложнений появились в течение первых 8 ч, поэтому наблюдение в течение 24 ч является гарантом безопасности при почечной биопсии [12].

Чрескожная биопсия почек (ЧБП) с использованием автоматических устройств для биопсии и ультразвукографии в режиме реального времени связана с относительно небольшим риском возникновения осложнений. Формирование обширной гематомы после ЧБП не является обязательным сигналом для выполнения ревизии. Следует комплексно оценивать клиническое состояние больного и риск при выполнении оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iversen P., Roholm K. On aspiration biopsy of the liver, with remarks on its diagnostic significance. Acta Med Scand. 1939;102:1–16.
2. Iversen P., Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. Am J Med. 1951;11:324–330. Doi: 10.1016/0002-9343(51)90169-6.
3. Liubchenko P.N., Urenkov S.B., Stoliarevich E.S., Budnikova N.E., Stotetskaya T.V., Atamanchuk A.A., Vinogradov A.V. Structure of morphological changes in kidneys and role of kidney biopsy in correction of treatment strategy of nephropathies in Moscow region residents. Clinical Nephrology. 2011;2:52–55. Russian (Любченко П.Н., Уренков С.Б., Столярев Е.С., Будникова Н.Е., Стоцкая Т.В., Атаманчук А.А., Виноградов А.В. Структура морфологических изменений почечной ткани и роль биопсии почек в коррекции лечения нефропатий у жителей Московской области. Клиническая нефрология. 2011;2:52–55).
4. Lopatkin N.A., Trapeznikova M.F., Perlin D.V., Urenkov S.B. Urological complications during kidney transplantation. Moscow: GEOTAR-Media, 2004; 224 p. Russian (Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Перлин Д.В., Уренков С.Б. Урологические осложнения при трансплантации почки. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2004; 224 с.).
5. Huang C.C., Kuo C.C., Chen Y.M. The incidence of fatal kidney biopsy. Clin Nephrol. 2011;76:256–258. Doi: 10.5414/cnp76256.
6. Korbet S.M., Volpini K.C., Whittier W.L. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. Am J Nephrol. 2014; 39: 153–162. Doi: 10.1159/000358334.
7. Corapi K.M., Chen J.L., Balk E.M., Gordon C.E. Bleeding complications of

native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:62–73. Doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.330.

8. Stratta P., Canavese C., Marengo M., Mesiano P. et al. Risk management of renal biopsy: 1387 cases over 30 years in a single centre. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:954–963. Doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01885.x.
9. Maksimovic B., Neretljak I., Vidas Z., Vojtisek I.K. et al. Treatment of bleeding after kidney biopsy with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23:241–243. Doi: 10.1097/MBC.0b013e32835029a5.
10. Alter A.J., Zimmerman S., Kirachaiwanich C. Computerized tomographic assessment of retroperitoneal hemorrhage after percutaneous renal biopsy. *Arch Intern Med.* 1980;140:1323–1326. PMID: 7425767.
11. Waldo B., Korbet S.M., Freimanis M.G., Lewis E.J. The value of post-biopsy ultrasound in predicting complications after percutaneous renal biopsy of native kidneys. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2433–2439. Doi: 10.1093/ndt/gfp073.
12. Whittier W.L., Korbet S.M. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:142–147. Doi: 10.1097/01.asn.0000102472.37947.14.

Поступила 21.01.2023

Принята в печать 16.06.2023

Received 21.01.2023

Accepted 16.06.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

EXTENSIVE HEMORRHAGIC COMPLICATION AFTER A TRANSCUTANEOUS THICK-NEEDLE BIOPSY OF HIS OWN KIDNEY

A.G. Yankovoy, V.A. Stepanov

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Research
Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: A.G. Yankovoy – MD, senior researcher
fellow of unit of renal transplantation of department of renal
transplantation of Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute by M.F.
Vladimirovskiy, Moscow, Russia; e-mail: 48yankovoy@mail.ru

Transcutaneous biopsy of one's own kidneys (TBP) remains the gold standard for establishing the etiology of kidney disease and further treatment methods and predicting complications. TBP is considered a relatively safe procedure. However, this manipulation can lead to the formation of paranephral hematoma of various volumes, hematuria of varying intensity, which requires extreme procedures in very rare cases, such as nephrectomy. The article describes the case of the formation of an extensive hematoma after a transcutaneous thick-needle biopsy of the native kidney in a patient with chronic diffuse glomerulonephritis, hematuric form, CKD – 3b, A3. According to the biopsy data, IgA nephropathy with a picture of focal segmental and global glomerulosclerosis, hypertensive nephroangiosclerosis was diagnosed. Two hours after TBP, according to ultrasound of the right biopsied kidney, there is an isoechoic formation, with fuzzy contours, irregular shape, covering the lower pole and spreading along the lateral

edge of the kidney. The approximate volume is 510.3 cm³. Despite the ongoing hemostatic therapy, an increase in paranephral hematoma was noted, up to 840 cm³. Surgical removal of it was not performed. It was decided not to perform the retroperitoneal space revision, guided by the following considerations: absence of pain syndrome, absence of a decrease in blood hemoglobin, blood hematocrit, leukocytosis, subfebrile temperature as a sign of suppurated hematoma, satisfactory condition of the patient himself. With surgical intervention, there is a high probability of infection of a hematoma, repeated bleeding due to the absence of a compression moment by a hematoma of the puncture site, with possible loss of the right kidney. It has been shown that the use of ultrasound during the first hour after TBP can play a role in determining further treatment tactics and predicting complications. Surgical tactics are explained when this complication occurs. The formation of an extensive hematoma after TBP is not a mandatory signal for performing an audit. Since possible bleeding and hematoma formation is the main primary complication, for this reason it is always necessary to assess the risk / benefit of TBP for the patient, and obtain informed consent before a kidney biopsy.

Keywords: Renal biopsy, hemorrhagic complications, hematoma

The authors declare no conflict of interest. For citation: Yankovoy A.G., Stepanov V.A. Extensive hemorrhagic complication after a transcutaneous thick-needle biopsy of his own kidney. Urologia. 2023;5:92–95.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.5.92-95>

Вклад авторов: А.Г. Янковой – написание текста и общее руководство. В.А. Степанов – сбор и обработка текста.

Author contribution: Andrey Yankovoy – writing the manuscript and supervision, Vadim Stepanov – data collection and analysis.

Информация об авторах:

Янковой А.Г. – д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; e-mail: 48yankovoy@mail.ru. ORCID 0000-0002-5884-5597

Степанов В.А. – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-0881-0599

Authors Information:

Yankovoy A.G. – MD, senior researcher fellow of unit of renal transplantation of department of renal transplantation of Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute by M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia; e-mail: 48yankovoy@mail.ru. ORCID 0000-0002-5884-5597

Stepanov V.A. – MD, senior researcher fellow of unit of renal transplantation of department of renal transplantation of Moscow Regional Scientific - Research institute by M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0881-0599

Е. Н. Врублевская^{1, 2}, С. Г. Врублевский^{1, 2}, Ф. О. Туров¹, А. С. Врублевский¹, А. А. Оганисян¹,
Р. Ю. Валиев¹, Я. А. Галкина¹, М. М. Ханов¹, И. С. Ахметжанов¹

ПРИМЕНЕНИЕ ГИБРИДНОГО ДОСТУПА У ДЕТЕЙ ПРИ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОМ СЕКТОРЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ)

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москва, Россия; ² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, кафедра детской хирургии, Москва, Россия

Автор для связи: Врублевская Елена Николаевна — д.м.н., заведующая хирургическим отделением № 1 ГБУЗ
«НПЦ специализированной медицинской помощи детям» ДЗМ, доцент кафедры детской хирургии
ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: vrublevskaj@mail.ru

Ежегодно публикуется новая информация о преимуществах и недостатках хирургических доступов и методик антирефлюксных операций у детей, что приводит к появлению «золотых» стандартов в коррекции мегауретера. Выбор доступа, тактики и способ лечения особенно актуальны при повторных оперативных вмешательствах по поводу мегауретера в связи с неэффективностью или осложнениями первичного оперативного вмешательства и дефицитом длины мочеоточника.

Ключевые слова: лапароскопия, гибридный метод, мегауретер, повторные операции, осложнения

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Врублевская Е.Н., Врублевский С.Г., Туров Ф.О., Врублевский А.С., Оганисян А.А., Валиев Р.Ю., Галкина Я.А., Ханов М.М., Ахметжанов И.С. Применение гибридного доступа у детей при повторных оперативных вмешательствах на пузырно-мочеточниковом секторе (клинический опыт). Урология. 2023;5:96–100. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.96-100>

Успешный результат оперативного лечения детей с врожденным мегауретером может быть достигнут с помощью открытого лапароскопического везикоскопического или эндоскопического доступа. Вышеупомянутые доступы имеют свои преимущества и могут быть использованы в любом возрасте [1]. В настоящее время разработано множество интра- и экстравезикальных способов формирования уретероцистоанастомоза при мегауретере у детей, основным принципом которых является устранение препятствия току мочи и создание корректного антирефлюксного механизма. Реимплантация, или реимплантация мочеоточника, — изысканный оперативный метод, который уже более 50 лет применяется в детской урологии. Имеются различные авторские методики пересадки мочеоточника, в каждой из них есть свои преимущества и недостатки. Одной из самых популярных методик является транстригональная пересадка мочеоточника по методике Коэн. При этой методике подслизистый туннель создается в поперечном направлении в контрлатеральную сторону [2–4].

Ежегодно публикуется новая информация о преимуществах и недостатках хирургических доступов и методик антирефлюксных операций у детей, что приводит к появлению «золотых» стандартов в коррекции мегауретера. В то же время на сегодняшний день подход к лечению пациентов с обструкцией уретероцистоанастомоза должен быть обоснован с точки зрения структурных и функциональных изменений верхних мочевыводящих путей, минимизирован в отношении оперативной активности, приемлем для родителей и детей в вопросах этапности и социальной адаптации. Конечной целью оперативного вмешательства на органах мочеоточной системы является исключение рецидивирующего пиелонефрита и предупреждение образования новых очагов нефросклероза при минимизации

осложнений, связанных с оперативным вмешательством [5]. Успех оперативной коррекции можно констатировать как по результатам лабораторного и клинического течения заболевания в послеоперационном периоде, так и при рентгенологическом обследовании (цистография, экскреторная урография) [6]. Окончательная оценка результатов оперативного лечения с использованием выбранного доступа и метода коррекции возможна не ранее 12–24 мес. после операции [7, 8].

К сожалению, иногда в связи с неэффективностью или осложнениями первичной уретероцистоанастомозии встает вопрос о необходимости повторной реимплантации мочеоточника. В подобной ситуации приходится сталкиваться при открытых классических операциях с техническими трудностями мобилизации тазового отдела мочеоточника, что обусловлено как рубцовыми изменениями в паравезикальном пространстве, так и дефицитом длины мочеоточника [9, 10]. В таких ситуациях, по нашему мнению, с учетом персонализированного подхода возможно использование гибридного способа, включающего лапароскопическую оценку состояния мочеоточника, его мобилизацию и этапа открытой реимплантации. Данная тактика использована нами у четырех пациентов.

Приводим клиническое наблюдение. В отделении детской хирургии НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого с 2021 по 2022 г. гибридный доступ был применен у 4 детей (лапароскопическая мобилизация мочеоточника [уретеролиз], формирование уретеро-уретероанастомоза, открытая транстригональная реимплантация) при рецидиве врожденного мегауретера после первичной реконструктивной операции. У всех детей показанием к проведению гибридного доступа был рецидив мегауретера после многократных

оперативных вмешательств, а также дефицит длины мочеточника.

Все представленные дети были мужского пола в возрасте от 1 года до 3 лет 10 мес., средний возраст составил 2 года 1 мес. У всех детей был рецидив обструкции на уровне уретеро-везикального сегмента после ранее проведенных открытых и эндохирургических вмешательств. Длительность наблюдения после первичной операции составила от 6 мес. до 2 лет (табл. 1). Во всех наблюдениях первичный обструктивный мегауретер был заподозрен при выполнении пренатального УЗИ скрининга.

В первом случае при выполнении рентген-урологического обследования диагностирован рефлюксирующий мегауретер, и в связи с развитием фебрильной инфекции в возрасте 14 сут. жизни (с.ж.) выполнена операция по формированию концевой уретерокутанеостомы слева, а через 5 мес. проведена внепузырная уретероцистонеоимплантация мочеточника.

Во втором наблюдении при наличии расширения полостной системы почки (лоханка — 25 мм, паренхима — до 5 мм с сохраненным кровотоком, мочеточник в дистальном отделе — до 10–12 мм) проведена пункционная нефростомия и бужирование устья мочеточника без оставления катетер-стента или интубатора в дистальном отделе скомпрометированного мочеточника.

У третьего пациента с единственной почкой справа и мегауретером (обструктивным на фоне стеноза) выполнено бужирование устья с формированием обратной Т-образной уретерокутанеостомы.

Четвертый пациент был обследован и радикально оперирован в связи со стенозом дистального отдела мочеточника слева в возрасте 5 мес. с применением лапароскопического эндовидеохирургического доступа. Период наблюдения после удаления стента внутреннего дренирования осложнился блоком почки, что потребовало дренирования полостной системы при помощи нефростомии, развитием фебрильной инфекции, связанной с пузырно-мочеточниковым рефлюксом высокой степени, подтвержденным при выполнении цистографии через 5 мес.

Все вышеописанные пациенты нуждались в проведении повторных реконструктивно-пластических операциях, направленных на восстановление уродинамики (проходимости верхних мочевыводящих путей). Однако, принимая во внимание ранее выполненные операции и дефицит длины мочеточника, по результатам обследования принято решение о гибридном доступе.

Предоперационное обследование выполнено стандартно всем пациентам и включило ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерографией, включая оценку степени рас-

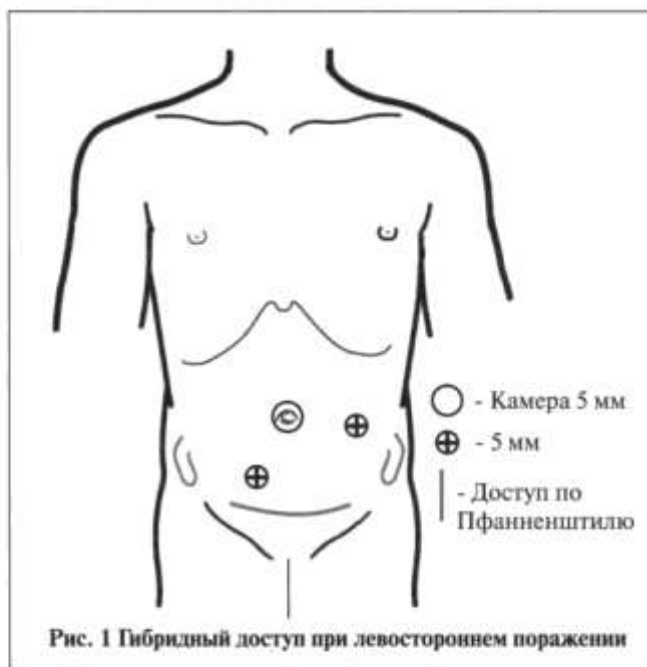


Рис. 1 Гибридный доступ при левостороннем поражении

ширения мочевыводящих путей в зависимости от объема мочевого пузыря, цистографию, экскреторную урографию, радионуклидное исследование почек (статическая или динамическая нефросцинтиграфия), магнитно-резонансную (МР)-урографию или компьютерную томографию (КТ) с контрастированием при необходимости. Также обязательным исследованием являлась цистоскопия для оценки локализации неоустья, характера изменений слизистой мочевого пузыря в области интереса после ранее выполненного вмешательства, исключения клапана задней уретры.

В трех наблюдениях на первом этапе гибридной операции выполнялась лапароскопическая мобилизация мочеточника на протяжении с сохранением его кровоснабжения. В одном наблюдении подобная тактика сопровождалась эндовидеохирургическим формированием уретеро-уретроанастомоза с резекцией стомированного участка.

Преимущество лапароскопического доступа в данном случае заключалось в том, что мы получили возможность визуально оценить структурные изменения в мочеточнике по его внешнему виду, характеру кровоснабжения, диаметру, способности к перистальтике, степени натяжения после резекционной операции, а также характер и протяженность рубцовых изменений.

Лапароскопический этап оперативной коррекции начинался в положении пациента на спине с подло-

Таблица 1
Возраст пациентов и перечень оперативных вмешательств до госпитализации в НПЦ специализированной помощи детям

Пациент (возраст на момент операции)	Выполненные оперативные вмешательства		Окончательный диагноз
Мальчик, 1 г. 4 мес.	Концевая уретерокутанеостомия слева (14 с.ж.)	Внепузырная уретероцистонеоимплантация слева (6 мес.)	Рефлюксирующий мегауретер слева
Мальчик, 1 г.	Т-образная уретерокутанеостомия справа (11 с.ж.)	Трансуретральная резекция клапана задней уретры (7 мес.)	Мегауретер единственной правой почки
Мальчик, 3 г. 10 мес.	Экстравезикальная поперечная реимплантация мочеточника слева (11 мес.)	Пункционная нефростомия слева (2 года)	Рефлюксирующий мегауретер слева
Мальчик, 2 г. 6 мес.	Пункционная нефростомия слева (5 с.ж.)	Реимплантация левого мочеточника (5 мес.)	Врожденный мегауретер слева



Рис. 2. Цистография мальчика 3 лет 10 мес. до повторной реимплантации левого мочеточника



Рис. 3. Цистография мальчика 3 лет 10 мес. через 6 месяцев после повторной реимплантации левого мочеточника

женным валиком под поясничную область. После установки традиционным открытым способом троакара в области пупочного кольца под контролем лапароскопа выполнялась установка двух манипуляционных троакаров (рис. 1). Визуализировались мочевой пузырь и мочеточник, выполнялось вскрытие париеталь-

ной брюшины с мобилизацией тазового отдела мочеточника.

Этап открытой операции включал доступ по Пфannenштилю с созданием механизма антирефлюксной защиты в поперечном направлении.

Выбор открытого доступа был связан с необходимостью надежной внепузырной фиксации мочеточника во избежание экстравезикализации и созданием тоннеля адекватного диаметра и длины для воссоздания механизма антирефлюксной защиты с соблюдением основных принципов операции, предложенных автором.

Этап открытой операции включал доступ по Пфannenштилю с обнажением передней и частично заднебоковой стенок мочевого пузыря в проекции мобилизованного дистального отдела мочеточника. Мочевой пузырь вскрывался в поперечном направлении после перевязки и пересечения мочеточника. По заднебоковой поверхности мочевого пузыря снаружи внутрь выполнялся разрез, далее мочеточник проводился в его просвет и формировался уретероцистоанастомоз в поперечном направлении к противоположному устью.

Подслизистый тоннель был сформирован параллельно и выше межмочеточникового валика путем инъекционного подслизистого введения физиологического раствора с целью предотвращения повреждения слизистой мочевого пузыря при сепарации.

Мочеточник проводили в созданный тоннель и анастомозировали со слизистой мочевого пузыря, эвагинируя на 1–2 мм. Артифициальное устье фиксировали отдельными узловыми швами (PDS 6.0). Дефект слизистой в области входа в мочевой пузырь ушивали. Для адекватного оттока мочи и предотвращения несостоятельности анастомоза мы применяли высокие мочеточниковые Double-J-стенты, которые устанавливали после формирования неостыя. Длину стента определяли предварительно по результатам рентгеноурологических исследований. Операцию заканчивали дренированием мочевого пузыря катетером Фоллея, диаметр катетера определялся согласно возрасту ребенка. Катамнестическое обследование выполняли через 6 мес. (рис. 2, 3).

Длительность оперативного вмешательства с использованием гибридного доступа на уретеро-везикальном соустье в среднем составила 3 ч 22,5 (±15) мин. Объем кровопотери во всех наблюдениях был минимальный – до 10 мл. Всем детям в раннем послеоперационном периоде были назначены антибактериальная инфузионная обезболивающая терапия и пробиотики. Для предупреждения развития болевого синдрома после операции использовалась эпидуральная анестезия в течение 3 сут. после вмешательства. Длительность дренирования нижних мочевыводящих путей уретральным катетером определялась окончанием гематурии и в среднем не превышала 5 дней. Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре после оперативного лечения составило 7 дней. Обследование в послеоперационном периоде включало стандартную лабораторную диагностику: общий анализ крови и мочи, оценку показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС), бактериологическое исследование мочи. Инструментальная диагностика в виде УЗИ почек и мочевыводящих путей выполнялась на уретральном катетере в 1-е сутки после операции и после его удаления на 6–7-е сутки при восстановлении самостоятельного мочеиспускания.

В амбулаторных условиях пациентам проводилась энерготропная терапия (витамины группы В, Q), физиотерапевтическое лечение, направленное на улучшение трофи-

Данные УЗИ до и после выполнения гибридного оперативного вмешательства

Таблица 2

	Мальчик, 2 г. 6 мес.	Мальчик, 3 г. 10 мес.	Мальчик, 1 г.	Мальчик, 1 г. 4 мес.
Лоханка (до операции) APD, мм	42	14	28	20
Лоханка (после операции) APD, мм	20 мм (+52%)	16 (+14%)	13 мм (+54%)	13 мм (+35%)
Чашечки (до операции) нижняя/средняя/верхняя, мм	11/17/28	5/9/14	7/8/11	9/11/12
Чашечки (после операции), мм нижняя/средняя/верхняя	9/11/14 (+50%)	10/10/12 (+14%)	8/8/10 (+10%)	5/7/9 (+25%)
Мочеточник (до операции) нижняя/средняя/верхняя трети, мм	14/11/15	12/14/14	5/6/6	7/8/9
Мочеточник (после операции) нижняя/средняя/верхняя трети, мм	7/5/9 (+40%)	3/6/6 (+57%)	2/3/3 (+58%)	3/4/3 (+66%)

ки и сократительной активности мочевыводящих путей. Уретеральные стенты были удалены через 1 мес.

При катamnестическом наблюдении за детьми анализы мочи были без воспалительных явлений, бактериологическое исследование мочи выполнялось каждый месяц. Эпизодов дизурии как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах отмечено не было.

Цистография проведена всем пациентам в сроки 6–8 мес. после радикальной реконструктивной операции в условиях стационара. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс не визуализировался ни в одном наблюдении.

При катamnестическом обследовании по данным УЗИ почек через 12 мес. после операции отмечено сокращение размеров лоханки в среднем на 47%, в одном наблюдении отмечено незначительное нарастание размеров лоханки (на 2 мм) без клинических проявлений. У всех детей имело место сокращение размеров чашечек, и стоит отметить, что у всех пациентов верхняя группа чашечек имела максимальное увеличение по сравнению с нижней и средней группами. Во всех наблюдениях отмечено сокращение чашечек в среднем на 25%. Увеличение толщины паренхимы также было отмечено у всех детей в среднем на 2,5–5,0 мм. Также отмечен положительный эффект в виде значительного сокращения размеров мочеточника. Следует отметить, что мочеточник показал наиболее выраженный эффект в виде сокращения диаметра по всем цистоидам и в среднем составил уменьшение размера более 50% (табл. 2).

За последнее десятилетие произошло смещение в сторону более персонализированного подхода к каждому пациенту. Избирательный подход к оперативному лечению детей с рецидивами и осложнениями после реконструктивно-пластических операций является одной из главных задач в детской урологии.

Повторная реимплантация мочеточника при мегауретере у детей сложная задача, которая нередко сопряжена со значительными техническими трудностями, обусловленными поиском и выделением из окружающих тканей тазового отдела мочеточника. Нередко возникает необходимость дополнительной мобилизации из-за его недостаточной длины и успешной реимплантации. В таких ситуациях лапароскопический этап позволяет не только оценивать состояние мочеточника, но и значительно облегчает его мобилизацию, делая ее малотравматичной. Кроме того, в ситуации наличия у пациента уретерокутанеостомы позволительно произвести ее закрытие. Подобный подход создает предпосылки к успешной реимплантации и созданию адекватного антирефлюксного механизма на открытом этапе операции.

Таким образом, гибридный способ может быть рассмотрен как метод выбора при проведении повторной реимплантации мочеточника при мегауретере у детей с учетом всех перечисленных выше позиций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kirsch A.J., Arlen A.M. Evolving surgical management of pediatric vesicoureteral reflux: is open ureteral reimplantation still the «Gold Standard»? *Int Braz J Urol.* 2020;46(3):314–321.
2. Cohen S.J. Ureterostomostomie: Eine neue antireflux Technik. *Aktuelle Urol.* 1975;6:1–1.
3. Retik A.B., Colodny A.H., Bauer S.B. Genitourinary surgery. *Pediatric Urology.* 1984;2:764–764.
4. Sung J., Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:551–561.
5. Pokrajac D., Sefic-Pasic I., Begic A. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Infants After the First Febrile Urinary Tract Infection. *Med Arch.* 2018;72(4):272–275.
6. Kaye J.D., Srinivasan A.K., Delaney C., Cerwinka W.H., Elmore J.M., Scherz H.C., Kirsch A.J. Clinical and radiographic results of endoscopic injection for vesicoureteral reflux: defining measures of success. *J Pediatr Urol.* 2012;8(3):297–303.
7. Boysen W.R., Akhavan A., Ko J., Ellison J.S., Lendvay T.S., Huang J., Garcia-Roig M., Kirsch A., Koh C.J., Schulte M., Noh P., Monn M.F., Whittam B., Kawal T., Shukla A., Srinivasan A., Gundeti M.S. Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): Outcomes and complications. *J Pediatr Urol.* 2018;14(3):262.e1–262.e6.
8. Lightfoot M., Bilgutay A.N., Tollin N., Eisenberg S., Weiser J., Bryan L., Smith E., Elmore J., Scherz H., Kirsch A.J. Long-Term Clinical Outcomes and Parental Satisfaction After Dextranomer/Hyaluronic Acid (Dx/HA) Injection for Primary Vesicoureteral Reflux. *Front Pediatr.* 2019;7:392.
9. Turov F.O., Yatsyk S.P., Poddubnyi I.V., Glybina T.M., Bepalyuk O.I. Using various methods of intraoperative hemostasis in laparoscopic genitourinary surgery in children. *Urologia.* 2018;2: 94–99. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.2.94-99>. Russian (Туров Ф.О., Яцык С.П., Поддубный И.В., Глыбина Т.М., Беспалюк О.И. Применение различных методов интраоперационного гемостаза при лапароскопических операциях на органах мочеполовой системы у детей. *Урология.* 2018;2: 94–99). <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.2.94-99>
10. Vrublevskiy A.S., Vrublevskiy S.G., Galkina Y.A., Oganisyan A.A., Valiev R. Yu., Ahmetzhanov I.S., Vrublevskaya E.N. Laparoscopic ureteral reimplantation in the recurrent vesicoureteral reflux in a 12-year-old child. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2021;25(5):330–336. (In Russ.) <https://doi.org/10.55308/1560-9510-2021-25-5-330-336>. Russian (Врублевский А.С., Галкина Я.А., Оганисян А.А., Валиев Р.Ю., Ахметжанов И.С., Врублевская Е.Н. Лапароскопическая реимплантация мочеточника при рецидивах пузырно-мочеточникового рефлюкса у ребенка 12 лет. *Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова.* 2021;25(5):330–336. <https://doi.org/10.55308/1560-9510-2021-25-5-330-336>).

Поступила 29.03.2023

Принята в печать 16.06.2023

Received 29.03.2023

Accepted 16.06.2023

USE OF HYBRID ACCESS IN CHILDREN IN REPEATED
SURGERY ON THE VESICULORETERAL SEGMENT
(CASE REPORT)

E.N. Vrublevskaya^{1,2}, S.G. Vrublevskiy^{1,2}, F.O. Turov¹,
A.S. Vrublevskiy¹, A.A. Oganisyan¹, R.Yu. Valiev¹, Ya.A. Galkina¹,
M.M. Khanov¹, I.S. Akhmetzhanov¹

¹V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of
Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University,
Department of Pediatric Surgery, Moscow, Russia

Corresponding author: E.N. Vrublevskaya – Doctor of Medical
Sciences, Head of the Surgical Department V.F. Voyno-Yasenetsky
Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for
Children, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,
Russia; e-mail: vrublevskaj@mail.ru

New information is published annually on the advantages and
disadvantages of surgical approaches and methods of antireflux operations
in children, which leads to the emergence of «gold standards» in the
correction of the megaureter. The choice of access, tactics and method of
treatment is especially relevant for repeated surgical interventions for the
megaureter due to the ineffectiveness or complications of the primary
surgical intervention and the deficiency of the length of the ureter.

Keywords: laparoscopic, hybrid method, megaureter, repeated
operations, complications

The authors declare no conflict of interest. For citation: Vrublevskaya
E.N., Vrublevskiy S.G., Turov F.O., Vrublevskiy A.S., Oganisyan A.A.,
Valiev R.Yu., Galkina Ya.A., Khanov M.M., Akhmetzhanov I.S. Use of
hybrid access in children in repeated surgery on the vesiculoreteral segment
(case report). *Urologia*. 2023;5:96-100.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.96-100>

Информация об авторах:

Врублевская Е.Н. — д.м.н., заведующая хирургическим
отделением № 1 ГБУЗ «НПЦ специализированной помощи детям
им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения
города Москвы, доцент кафедры детской хирургии ПФ ФГАОУ
ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва,
Россия; e-mail: vrublevskaj@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7312-5945

Врублевский С.Г. — д.м.н., профессор, заместитель
главного врача по хирургии ГБУЗ «НПЦ специализированной
медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Департамента здравоохранения города Москвы, профессор
кафедры детской хирургии ПФ ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Главный внештатный
детский специалист уролог-андролог Департамента
здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; e-mail:
s.g.vrublevskiy@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9400-7673

Туров Ф.О. — к.м.н., старший научный сотрудник, детский
уролог-андролог ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской
помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента
здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; e-mail:
Filipp_100@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9301-7586

Врублевский А.С. — к.м.н., детский уролог-андролог
хирургического отделения № 1 ГБУЗ «НПЦ специализированной
медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;
e-mail: a.s.vrublevskiy@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8550-8636

Оганисян А.А. — детский хирург хирургического отделения
№ 1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям

им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения
города Москвы, Москва, Россия; e-mail: oganisyanaa@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-5495-4315

Валиев Р.Ю. — детский хирург хирургического отделения № 1
ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям
им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения
города Москвы, Москва, Россия; e-mail: rudicov-rudic89@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1805-9169

Галкина Я.А. — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики
ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям
им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения
города Москвы, Москва, Россия; e-mail: g3003@list.ru
ORCID: 0000-0002-6206-1760

Ханов М.М. — детский хирург хирургического отделения № 1
ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям
им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения
города Москвы, Москва, Россия; e-mail: 8_00@mail.ru
ORCID: 0000-0003-3354-5018

Ахметжанов И.С. — детский уролог-андролог хирургического
отделения № 1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской
помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента
здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; E-mail: прс-
uro@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2517-7446

Authors Information:

Vrublevskaya E.N. — Doctor of Medical Sciences, Head of the
Surgical Department V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical
Center of Specialized Medical Care for Children, Associate Professor
of the Department of Pediatric Surgery, Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow, Russia; e-mail: vrublevskaj@
mail.ru. ORCID: 0000-0001-7312-5945

Vrublevskiy S.G. — MD, professor, deputy head doctor for surgery
V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized
Medical Care for Children, Professor of the Department of Pediatric
Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University. Chief
freelance pediatric urologist-andrologist of the Moscow City Health
Department. Moscow, Russia; e-mail: s.g.vrublevskiy@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-9400-7673

Turov F.O. — PhD, senior researcher, pediatric urologist — andrologist
V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized
Medical Care for Children, Moscow, Russia; e-mail: Filipp_100@mail.
ru. ORCID: 0000-0002-9301-7586

Vrublevskiy A.S. — PhD, pediatric urologist-andrologist V.F. Voyno-
Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care
for Children, Moscow, Russia; e-mail: a.s.vrublevskiy@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-8550-8636

Oganisyan A.A. — Pediatric surgeon of the surgical department
V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized
Medical Care for Children, Moscow, Russia; e-mail: oganisyanaa@
yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5495-4315

Valiev R.Y. — Pediatric surgeon of the surgical department V.F.
Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical
Care for Children, Moscow, Russia; e-mail: rudicov-rudic89@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-1805-9169

Galkina Ya.A. — PhD, doctor of ultrasound diagnostics V.F. Voyno-
Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care
for Children, Moscow, Russia; e-mail: g3003@list.ru. ORCID: 0000-
0002-6206-1760

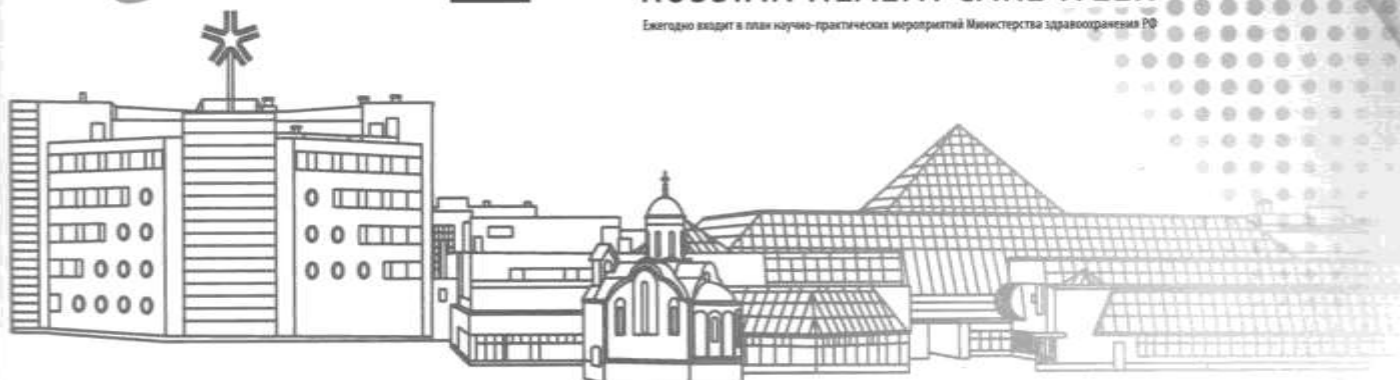
Khanov M.M. — Pediatric surgeon of the surgical department
V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized
Medical Care for Children, Moscow, Russia; e-mail: 8_00@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-3354-5018

Akhmetzhanov I.S. — Pediatric urologist-andrologist of the surgical
department V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of
Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia; e-mail: прс-
uro@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2517-7446



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ



РОССИЯ, МОСКВА, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»



Здравоохранение

«Медицинская техника,
изделия медицинского назначения
и расходные материалы»



Здоровый образ жизни

«Средства реабилитации и профилактики,
эстетическая медицина, фармацевтика и товары
для здорового образа жизни»



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

«Медицинские и оздоровительные услуги,
технологии оздоровления
и лечения в России и за рубежом»

**4-8
декабря 2023**

**4-7
декабря 2023**

WWW.ZDRAVO-EXPO.RU

Организаторы:

Государственная Дума ФС РФ
Министерство здравоохранения РФ
АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

Совета Федерации ФС РФ
Министерства промышленности и торговли РФ
Министерства экономического развития РФ

Под патронатом ТПП РФ

12+

РЕКЛАМА



ЭКСПОЦЕНТР

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

А. О. Морозов¹, Е. Ю. Тимофеева², А. Ю. Суворов³, С. Н. Алленов¹, Л. Г. Спивак¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА АДЕНОПРОСИН У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

¹ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ² Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³ Научный центр мирового уровня «Цифровой дизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для связи: Л. Г. Спивак — д.м.н., профессор, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: leonid.spivak@gmail.com

На сегодняшний день проведено большое число исследований препаратов биологического происхождения для лечения больных хроническим простатитом (ХП). Энтимологический препарат Аденопросин на основе биомассы личинок насекомых непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*) продемонстрировал эффективность при данной нозологии, в первую очередь за счет противовоспалительного эффекта. Растущее количество оригинальных исследований диктует необходимость систематизации результатов. Цель работы: ретроспективная оценка эффективности и безопасности препарата Аденопросин в лечении больных ХП и/или ДГПЖ.

Представленные систематический обзор и мета-анализ были проведены в соответствии с протоколом PRISMA. Для поиска статей использовались базы данных Scopus, MEDLINE, Elibrary, Google Scholar, Cyberleninka и ключевые слова «хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и «Аденопросин». В анализ были включены рандомизированные клинические исследования. Показатели были оценены до проведения лечения и спустя 4 нед. Идентифицировано 11 работ, соответствующих критериям включения. В экспериментальной группе проводилась терапия Аденопросином в сочетании со стандартной терапией, в контрольной — только стандартная терапия. Достоверное преимущество от добавления Аденопросина отмечено по изменению следующих показателей: домен «боль» в опроснике NIH-CPSI (-2.06 (95%ДИ: -3.32, -0.45); $p < 0,01$) и сумме баллов по опроснику NIH-CPSI (-3.39 (95%ДИ: -5.66, -1.12); $p = 0,01$), балл по IPSS (-2.51 (95%ДИ: -4.47, -0.56); $p = 0,01$), балл по опроснику МИЭФ-5 (+2.68 (95%ДИ: 2.08; 3.28), $p < 0,01$), Q_{max} (+2.34 мл/с (95%ДИ: 0.27, 4.41); $p = 0.04$). Добавление Аденопросина к стандартной схеме терапии больных хроническим простатитом, в том числе в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), достоверно уменьшает симптомы нижних мочевыводящих путей и улучшает эректильную функцию (на основании опросников NIH-CPSI, IPSS, МИЭФ-5 и урофлоуметрии). Аденопросин при добавлении к стандартной терапии продемонстрировал эффективность по данным опросника QoL, снижению объема предстательной железы и остаточной мочи, снижению количества лейкоцитов в секрете простаты по отношению к стандартной терапии. Отдельные авторы сообщают об улучшении показателей эякулята на фоне приема лекарственного препарата, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, Аденопросин, энтимологическая терапия, симптомы нижних мочевых путей, предстательная железа, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, систематический обзор, мета-анализ

Для цитирования: Морозов А.О., Тимофеева Е.Ю., Суворов А.Ю., Алленов С.Н., Спивак Л.Г. Эффективность и безопасность препарата Аденопросин у пациентов с заболеваниями предстательной железы. Систематический обзор и мета-анализ. Урология. 2023;5:102-112.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.102-112>

Введение. Хронический простатит (ХП) — это широко распространенное заболевание, частота симптомов которого в популяции, по разным оценкам, может достигать 9–25% [1, 2]. Следует отметить, что ХП не представляет непосредственной угрозы жизни, но существенно снижает ее качество [3], [4], за счет чего относится к социально значимым заболеваниям. Для ХП характерна полиморфная

симптоматика: помимо боли, симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП), ухудшения эректильной функции у пациентов могут отмечаться бессонница, повышенная утомляемость и депрессивные эпизоды [5, 6]. На сегодняшний день предложено множество вариантов терапии ХП: антибиотики широкого спектра действия, ингибиторы 5- α редуктазы, альфа-адреноблокаторы, НПВП, модуляторы

невропатической боли, препараты природного происхождения и др. [7, 8]. Точный механизм действия некоторых из них пока не установлен. Несмотря на широкий выбор препаратов и предложенные эффективные схемы многокомпонентной длительной терапии, ХП склонен к рецидивированию. Ввиду этого научное сообщество продолжает искать новые и альтернативные методы лечения [9].

Одним из перспективных направлений в лечении ХП является применение препаратов биологического происхождения [10]. Среди их преимуществ: минимальное количество побочных эффектов и патогенетический подход. В ряде работ было доказано, что они обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами, влияют на метаболические процессы в ПЖ, усиливают синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител, а также улучшают микроциркуляцию в ПЖ [11]. Препараты на основе экстракта простаты крупного рогатого скота снижали выраженность болевого синдрома и других симптомов хронического простатита [12,13]. Экстракт *Serenoa repens*, изначально предложенный для профилактики прогрессирования ДГПЖ, также нашел свое применение в терапии простатита [10].

В 2010 г. на фармацевтическом рынке появился новый энтомологический препарат, Аденпросин, действующее вещество которого получают из биомассы личинок насекомых вида Непарный шелкопряд (*Lymantria dispar*) [14]. Препарат представлен в виде суппозитория. Основным терапевтическим эффектом Аденпросина является выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действия [15]. На сегодняшний день проведено достаточно много клинических исследований, демонстрирующих его эффективность в лечении пациентов с ХП и ДГПЖ, однако эти сведения еще не были должным образом обобщены. Цель данной работы – оценить в рамках систематического обзора и мета-анализа эффективность и безопасность Аденпросина в лечении больных ХП и/или ДГПЖ.

Стратегия поиска, отбор статей

Систематический обзор и мета-анализ были проведены в соответствии с протоколом PRISMA. Для поиска статей использовались базы данных MEDLINE, Elibrary, Google Scholar, Cyberleninka. Поиск проводился с использованием комбинации ключевых слов «хронический простатит», «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» и «Аденпросин», а также «chronic prostatitis», «benign prostatic hyperplasia» и «Adenoprosin». Хронологические ограничения не применялись. В соответствии с мнемоническим правилом PICO область интереса исследования была следующей: Patients – мужчины, страдавшие хроническим простатитом и/или гиперплазией простаты; Intervention – терапия Аденпросином (монотерапия или сочетание со стандартным лечением); Comparison – стандартная терапия ХП и ДГПЖ или плацебо; Outcomes – симптомы ХП и ДГПЖ на основании валидированных опросников, а также инструментальные исследования – показатели урофлоуметрии, объем простаты и остаточной мочи, количество лейкоцитов в секрете простаты, ПИЭФ-5, Study types – рандомизированные контролируемые клинические исследования.

Критерии включения статей в анализ: исследования на русском/английском языке, наличие данных о сравнении Аденпросина (в составе комплексной терапии или в качестве монотерапии) с группой контроля (стандартная терапия без Аденпросина или плацебо) у пациентов, страдавших ХП и/или ДГПЖ.

Критерии невключения: другие типы исследований (обзорные статьи, описание единичных клинических случаев, абстракты, книги, комментарии, рекомендации, тезисы,

протоколы исследований, клинические исследования без группы сравнения или без рандомизации); статьи на языках, отличных от русского и английского; статьи о других заболеваниях мочеполовой системы, доклинические исследования.

На первом этапе систематического поиска оценивалось соответствие названия публикации с интересующей темой и анализировался абстракт. Были исключены явно несоответствующие критериям работы. На втором этапе были исключены дубликаты статей. На третьем этапе был проведен анализ полных текстов работ в соответствии с критериями включения и невключения.

Извлечение данных

Из статей были извлечены и внесены в таблицу следующие данные: количество пациентов, рандомизированных в группу комплексного лечения с Аденпросином и в группу стандартной терапии, и их возраст. Показатели: баллы по опросникам NIH-CPSI (домен «боль», сумма баллов, домен качества жизни), IPSS (сумма баллов), МИЭФ-5, объем предстательной железы и остаточной мочи, концентрация лейкоцитов в секрете простаты, Q_{max} . Показатели оценены до проведения лечения и спустя в среднем 4 нед.

Статистический анализ

Анализ данных и мета-анализ проводились с использованием программы R v. 4.2 с библиотеками meta, metafor, dmetar [16].

Для всех включенных исследований были доступны измерения в начале и в конце исследования. Из них были вычислены дельты изменения, как:

$$\Delta \text{изменения} = \text{Исхонец} - \text{Исхначало}$$

Стандартные отклонения изменений были рассчитаны на основании метода, предложенного в Руководстве коокрановского сотрудничества [17]:

$$sd_{\text{изменения}} = \sqrt{(sd_{\text{конеч}}^2 + sd_{\text{начало}}^2 - 2 \times \rho \times sd_{\text{конеч}} \times sd_{\text{начало}})},$$

где ρ – коэффициент корреляции между конечным и начальным измерениями. В связи с тем что данный коэффициент является неизвестным, было принято допущение о том, что эмпирический коэффициент $\rho=0,5$. После вычисления была оценена динамика изменений по каждой группе (экспериментальная и контрольная) в каждом исследовании.

В качестве размера эффекта в мета-анализе проводилось сравнение рассчитанной динамики между экспериментальной и контрольной группами в виде среднего значения.

Гетерогенность была оценена методом обратной дисперсии, и ограниченный оценщик максимального правдоподобия (REML) был использован для оценки разброса распределения эффектов в модели случайных эффектов (τ^2). Оценка гетерогенности была проведена путем расчета статистики и ее значимости, а также статистик I^2 – Хиггинса и Томпсона.

Приведены результаты для моделей и с фиксированными, и с случайными эффектами. При низкой (I^2 менее 25%) и умеренной гетерогенности рекомендуется ориентироваться на результаты модели с фиксированными эффектами, при более высокой гетерогенности – на результаты модели со случайными эффектами [18].

Анализ чувствительности был проведен на основе leave-one-out подхода, когда оценивается влияние исключения каждого отдельного исследования на взвешенный эффект и гетерогенность. Оценка потенциального публикационного смещения была проведена визуально с помощью воронковидных графиков (применяя метод trim-and-fill), тест Эггера не выполнялся в связи со сравнительно малым количеством исследований в мета-анализе [19].

Уровень статистической значимости различий между выборками был установлен на $p < 0,05$.

Т а б л и ц а

Результаты спустя 4 нед. терапии Аденопросином и стандартной терапии ХП

Авторы	Количество пациентов	Возраст пациентов	Группы сравнения	NIH-CPSI, домен «боль»	NIH-CPSI, общий балл	QoL, балл	Остаточная моча, мл	Лейкоцитов в п.з	IPSS	V простаты, см ³	Qmax, мл/с	МИЭФ-5
1. А. Гайбудилов 2010 [14]	20	—	Аденопросин	4,0±0,5	—	3,5 ±0,3	—	12,4 ±0,8	—	—	—	—
	10		Стандарт	5,0±0,5	—	4,0 ±0,5	—	13,5 ±0,9	—	—	—	—
2. Б. Шалекенов 2012 [30]	22	—	Аденопросин	0,8±0,2	—	—	—	2,2 ±0,2	5,2±1,38	28,1±0,4	18,5±0,6	—
	13		Стандарт	1,7±0,1	—	—	—	2,0 ±0,1	12,01±0,7	28,0±0,4	17,5±0,4	—
3. И. Думбрэвян 2017 [23]	30	39,4±6,4	Аденопросин	—	6,77±4,58	—	—	—	—	—	—	20,77±2,85
	30		Стандарт	—	11,06±3,12	—	—	—	—	—	—	18,97±3,07
4. Л. Сайдуллоев, 2018 [28]	61	33,2±1,2	Аденопросин	3,8±1,2	4,0±1,8	—	—	—	1,2±0,6	—	—	—
	74		Стандарт	7,3±1,3	4,3±1,8	—	—	—	2,1±0,7	—	—	—
5. Е.В. Кульчавеня 2020 [25]	18	36,2±4,7	Аденопросин	1,5±0,1	—	2,1±0,2	—	8,9±3,2	6,2±0,7	—	19,3±1,2	—
	22		Стандарт	2,8±0,6	—	4,1±0,5	—	12,4±2,7	8,6±0,6	—	14,5±1,3	—
6. В. Медведев 2020 [21]	30	31,3±2,8	Аденопросин	—	7,5	—	—	4,9±2,7	4,6±1,5	—	—	—
	30		Стандарт	—	10,2	—	—	6,5±2,0	6,2±2,4	—	—	—
7. А.С. Аль-Шукри, 2021 [20]	39	63,6±6,4	Аденопросин	—	—	1,9±0,2	44,8±5,7	—	10,6±1,1	54,3±12,7	14,1±0,5	—
	40		Стандарт	—	—	2,2±0,1	46,1±10,3	—	12,5±1,5	54,9±12,3	12,5±0,8	—
8. А.В. Кузьменко 2021 [22]	30	—	Аденопросин	—	18,1±2,1	2,6±1,1	25,4±8,3	17,1±2,1	14,0±1,1	51,7±12,1	11,0±2,4	—
	30		Стандарт	—	18,4±2,5	3,7±1,2	26,2±9,1	17,2±3,1	14,1±1,2	54,2±10,6	10,8±2,2	—
9. В.А. Филиппович 2022 [29]	30	42,5±7,2	Аденопросин	11,4±0,6	21,5±0,9	3,9±0,1	—	—	—	—	—	—
	30		Стандарт	12,1±0,6	21,4±1,3	3,2±0,3	—	—	—	—	—	—
10. А.В. Полищук 2022 [27]	30	—	Аденопросин	—	12,3±1,9	—	—	—	5,2±1,4	—	14,7±1,1	18,9±1,4
	30		Стандарт	—	17,6±0,4	—	—	—	8,2±0,9	—	13,1±1,6	15,3±1,1
11. М. Франк [26]	30	41±9	Аденопросин	—	15 [13; 18]	2,5 [2; 3]	—	—	12 [10; 17]	—	15,7 [9,5; 22,0]	21,5 [8; 23]
	30		Стандарт	—	17 [13; 21]	3 [2; 4]	—	—	15 [12; 17]	—	13,5 [8,0; 21,75]	21,0 [18; 23]

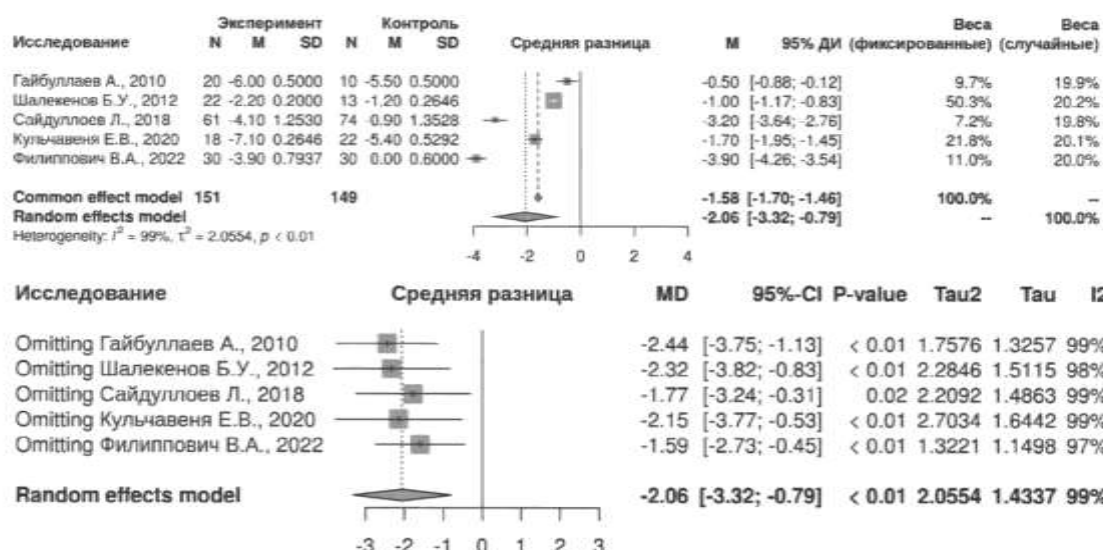


Рис. 1. Опросник NIH-CPSI, домен «боль». Лесовидный график и анализ чувствительности

Поиск в базах данных на 19.06.2023 позволил идентифицировать в общей сложности 196 работ. После применения всех указанных критериев включения и исключения и удаления дубликатов в обзор вошли 12 исследований [14, 15, 20–23, 25–30], опубликованных в период с 2010 по 2022 г. (см. таблицу). В приведенных исследованиях показатели в группах до начала терапии не имели статистических различий, поэтому они не приведены в данной таблице. Данные до начала и по окончании терапии, использованные в статистических расчетах, доступны в дополнительных материалах к статье. В таблице во избежание дублирования данных не приведена статья А. В. Кузьменко и соавт. [15], посвященная отдаленным результатам лечения, так как она основывается на той же выборке, что и предыдущая статья авторов с меньшим сроком наблюдения [22]. В экспериментальной группе проводилась терапия Аденотомией в сочетании со стандартной тера-

пией, в контрольной – аналогичная стандартная терапия без Аденотомии. Количество пациентов, получавших Аденотомию в каждом исследовании, варьировалось от 18 до 61, группы контроля были сопоставимыми по размеру с экспериментальной группой. Диапазон продолжительности исследования составлял от 3 до 12 нед.

NIH-CPSI, домен «боль»

Данные опросника NIH-CPSI, домен «боль» были представлены в пяти исследованиях [14, 25, 28–30], все они вошли в мета-анализ. Лесовидный график приведен на рис. 1. Несмотря на высокую статистическую гетерогенность исследований ($I^2=99\%$), обе модели (фиксированных и случайных эффектов) демонстрируют статистически значимое преимущество экспериментальной группы над стандартной терапией (более значительное снижение балла по опроснику): -2,06 (95% доверительный интер-

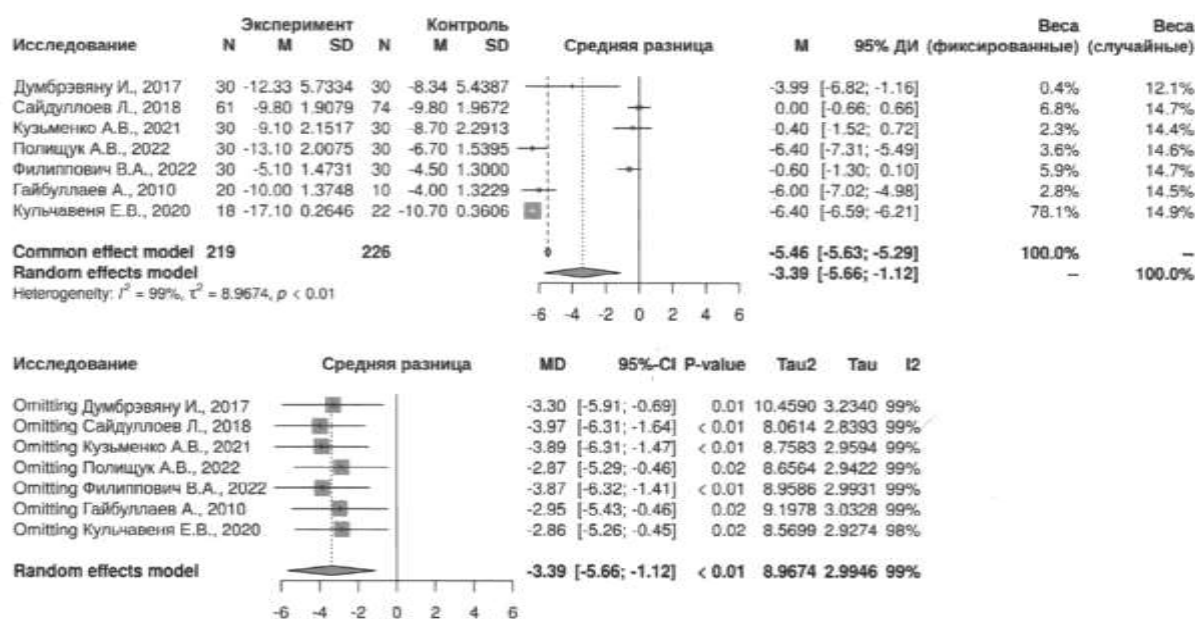


Рис. 2. Опросник NIH-CPSI, сумма баллов. Лесовидный график и анализ чувствительности

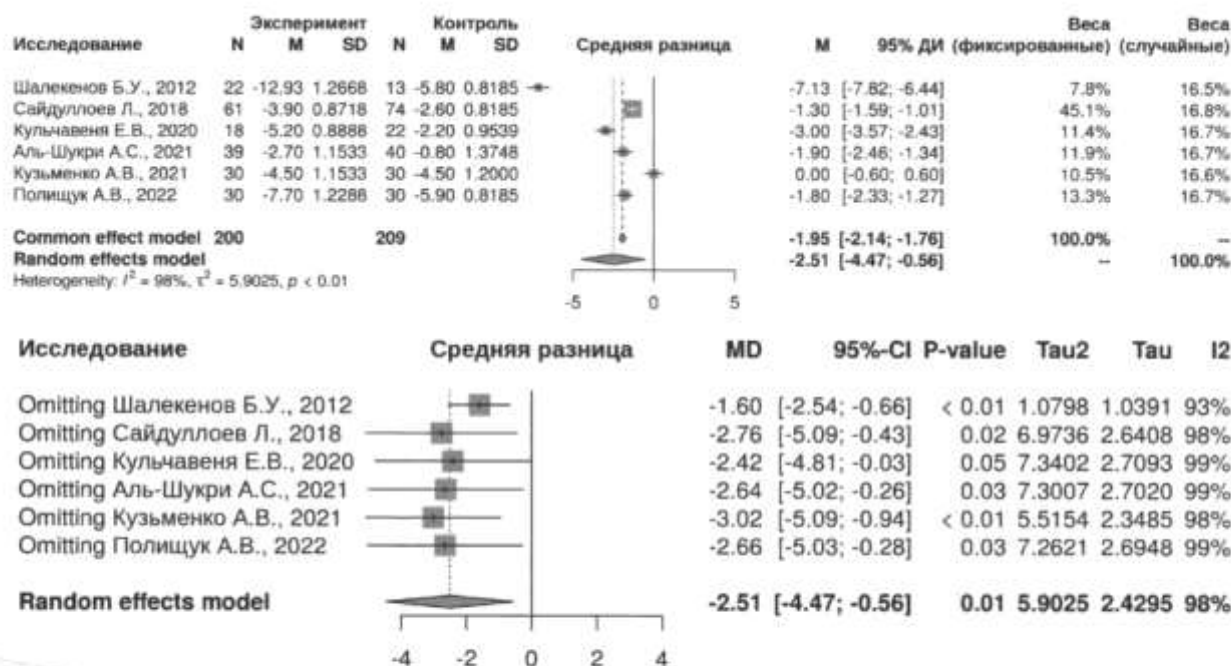


Рис. 3. Опросник IPSS, сумма баллов. Лесовидный график и анализ чувствительности

вал [ДИ]: -3.32, -0.45); $p < 0.01$. Поочередное исключение исследований (анализ чувствительности) не сказалось на результате: все они показывают положительный эффект от Аденопросина.

NIH-CPSI, общий балл

Данные о сумме баллов по шкале NIH-CPSI также представлены в семи исследованиях [14, 22, 23, 25, 27–29]. Лесовидный график (рис. 2) показывает более значимые изменения в экспериментальной группе, различия статистически достоверны, в модели случайных эффектов разница: -3.39 (95%ДИ: -5.66, -1.12); $p = 0.01$.

Помимо этих работ, 2 исследования не были включены в мета-анализ: статья Медведева с соавт. [21] так как не указано среднее квадратическое отклонение, и статья Франка

с соавт. [26], где результат приведён в виде медианы и межквартильного интервала. Оба эти автора сообщают о статистически значимом превосходстве экспериментальной группы (получавшей Аденопросин).

IPSS

В мета-анализ вошли все шесть исследований [20, 22, 25, 27, 28, 30], содержащих результаты анкетирования по шкале IPSS. Наблюдается достоверное и существенное улучшение в каждой из моделей (рис. 3): -2,51 (95%ДИ: -4,47, -0,56); $p = 0.01$. Гетерогенность была высокой ($I^2 = 98\%$). Несмотря на некоторое преобладание веса работы Сайдуллоева и соавт. [28], анализ чувствительности не выявил исследований, исключение которых могло бы сделать результат недостоверным. Также статистически достоверные различия в пользу

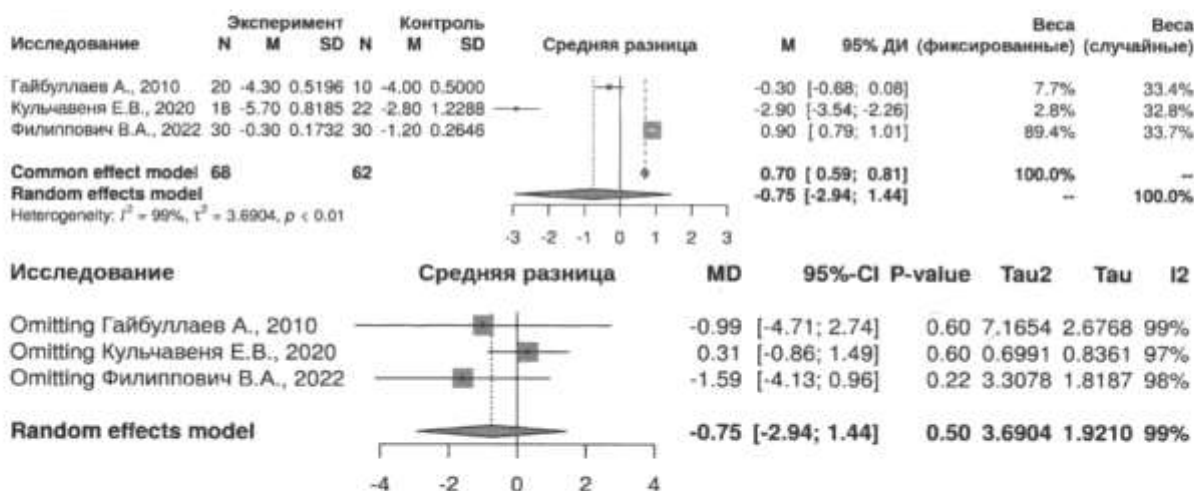


Рис. 4. NIH-CPSI, домен QoL. Лесовидный график и анализ чувствительности

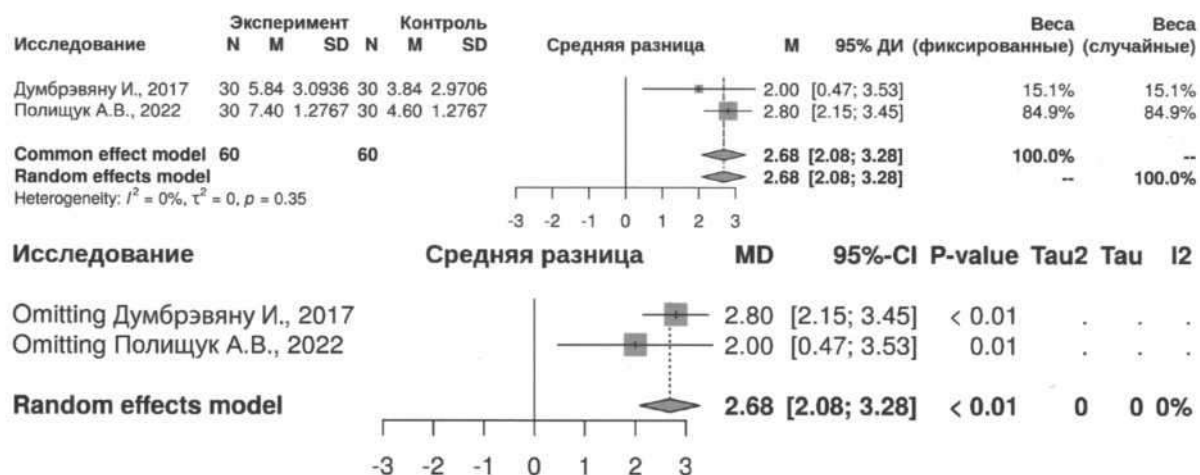


Рис. 5. МИЭФ-5. Лесовидный график и анализ чувствительности

Аденопросина получены в работе Медведева с соавт. [21], однако, они не включены в мета-анализ из-за отсутствия данных о среднеквадратичном отклонении исходной величины.

QoL, балл

Оценка качества жизни проводилась по соответствующим доменам опросника NIH-CPSI (3 исследования [14, 25, 29]), результаты мета-анализа приведены на рис. 4. Статистически достоверных изменений не выявлено, разница в изменении показателя между группами составила -0.75 (95%ДИ: -2.94, 1.44); $p=0$. Интересно, что среди статей в мета-анализе наблюдали: в работе Е. В. Кульчавени и соавт. [25] в экспериментальной группе балл по домену QoL снизился достоверно больше, чем в группе контроля (то есть качество жизни улучшилось более значительно); в работе В. А. Филипповича и соавт. [29] — у пациентов основной группы показатели IPSS и качества жизни (QOL) выглядели предпочтительнее. Особенно обращает на себя внимание

исследование А. В. Кузьменко с соавт. 2022 г. [15], в котором QoL значительно улучшились и по сравнению с группой контроля не ухудшалось в течение 12 мес. наблюдения.

МИЭФ-5

Результаты заполнения опросника МИЭФ-5 приведены лишь в двух работах [23, 27], рис. 5. Примечательна высокая статистическая однородность результатов, $I^2=0$. Оба исследования показали увеличение этого показателя, 2,68 (95%ДИ: 2.08; 3.28), $p<0.01$.

$Q_{\max}$, мл/с

Данные о $Q_{\max}$ были представлены в пяти исследованиях [20, 22, 25, 27, 30], лесовидный график представлен на рис. 6. Прирост скорости мочеиспускания оказался более значительным при добавлении Аденопросина, 2,34 (95%ДИ: 0.27, 4.41); $p=0.04$. Гетерогенность данных была высокой, $I^2=97\%$. Примечательны результаты исследования Е. В. Кульчавени и соавт. [25], где прирост максимальной

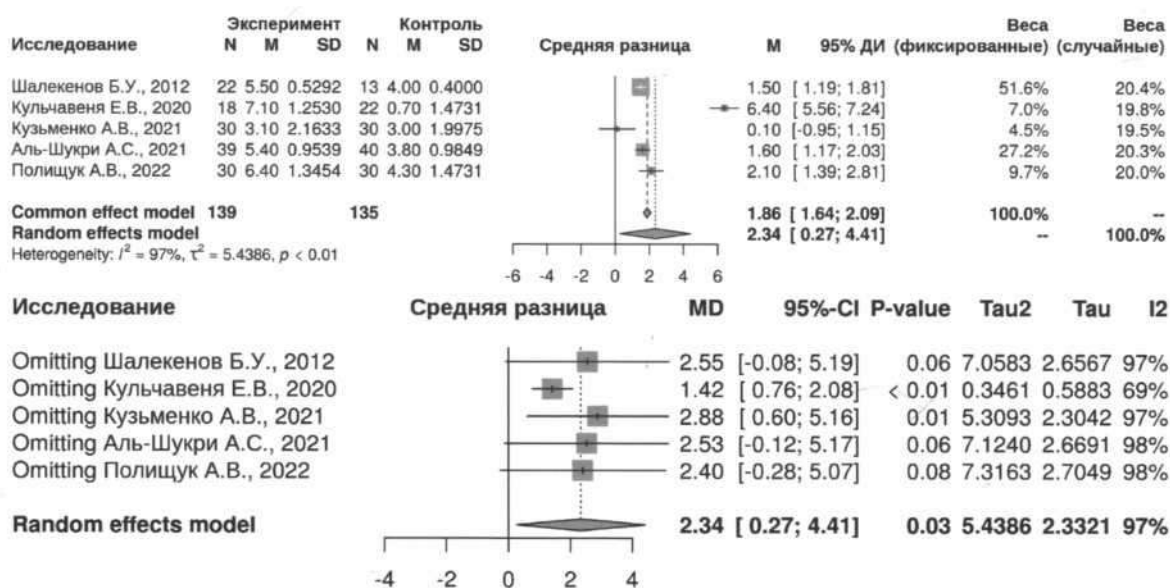
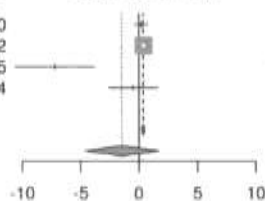


Рис. 6. $Q_{\max}$. Лесовидный график и анализ чувствительности

Исследование	Эксперимент			Контроль			Средняя разница	M	95% ДИ (фиксированные)	Вес	
	N	M	SD	N	M	SD				(случайные)	
Гайбуллаев А., 2010	20	-1.80	0.7000	10	-2.00	0.7810		0.20	[-0.37; 0.77]	6.0%	27.2%
Шалекенов Б.У., 2012	22	0.70	0.2646	13	0.30	0.1732		0.40	[0.25; 0.55]	93.4%	27.4%
Кульчавеня Е.В., 2020	18	-23.40	4.9487	22	-16.20	6.0225		-7.20	[-10.60; -3.80]	0.2%	20.9%
Кузьменко А.В., 2021	30	-13.00	4.0780	30	-12.50	4.2154		-0.50	[-2.60; 1.60]	0.4%	24.5%

Common effect model 90
Random effects model 75
Heterogeneity: $I^2 = 85\%$, $\tau^2 = 9.5233$, $p < 0.01$



Исследование	Средняя разница	MD	95%-CI	P-value	Tau2	Tau	I2
Omitting Гайбуллаев А., 2010		-2.19	[-6.67; 2.29]	0.34	14.3810	3.7922	90%
Omitting Шалекенов Б.У., 2012		-2.25	[-6.65; 2.14]	0.31	13.7636	3.7099	89%
Omitting Кульчавеня Е.В., 2020		0.38	[0.24; 0.52]	< 0.01	0	0	0%
Omitting Кузьменко А.В., 2021		-1.92	[-6.52; 2.68]	0.41	15.6318	3.9537	90%
Random effects model		-1.46	[-4.63; 1.71]	0.37	9.5233	3.0860	85%

Рис. 7. Лейкоциты в секрете простаты. Лесовидный график и анализ чувствительности

объемной скорости потока мочи в экспериментальной группе был выше на 6,4 (95%ДИ: 5.56; 7.24) мл/с.

Концентрация лейкоцитов в секрете простаты

Данные о количестве лейкоцитов в секрете простаты были представлены в четырех исследованиях [14, 22, 25, 30]. И здесь рассматривать результаты нельзя в отрыве от исходных абсолютных значений. Так, в работе Б. У. Шалекенова и соавт. [30] исходная концентрация лейкоцитов была повышена незначительно. Авторы комментируют это включением пациентов с длительно- и вялотекущим абактериальным простатитом. Напротив, Е. В. Кульчавеня и соавт. [25] включили пациентов в существенном превышении концентрации лейкоцитов (в экспериментальной группе $32,3 \pm 5,7$ в п./зр., в контрольной $28,6 \pm 6,9$ в п./зр.) и получили более существенное снижение этого показателя по завершении лечения в группе Аденопросина, $-7,2$ (95%ДИ: $-10,6$; $-3,8$), по сравнению с контрольной группой.

Соответственно, данные в мета-анализе оказались гетерогенными, $I^2=85\%$, а средние изменения – незначимыми: $-1,46$ (95%ДИ: $-4,63$, $1,71$); $p=0,37$ (рис. 7). Также данные о концентрации лейкоцитов приведена в работе Медведева с соавт. [21], однако, из-за отсутствия данных о среднееквдратичном отклонении исходного значения, они не были включены в мета-анализ. Автор сообщает о существенном снижении концентрации лейкоцитов в обеих группах, при этом в группе Аденопросина изменений были достоверно более значимыми.

Объем остаточной мочи

Данные о количестве остаточной мочи были представлены только в двух исследованиях [20, 22], рис. 8. Результаты отличались высокой статистической однородностью, $I^2=0$. Оба исследования не обнаружили достоверных преимуществ той или иной группы по данному показателю (так как исходные объемы остаточной мочи были небольшими

Исследование	Эксперимент			Контроль			Средняя разница	M	95% ДИ (фиксированные)	Вес	
	N	M	SD	N	M	SD				(случайные)	
Аль-Шукри А.С., 2021	39	-3.50	9.7862	40	-2.20	10.8347		-1.30	[-5.85; 3.25]	60.4%	60.4%
Кузьменко А.В., 2021	30	-28.50	10.7921	30	-27.20	11.4092		-1.30	[-6.92; 4.32]	39.6%	39.6%
Common effect model 69								-1.30	[-4.84; 2.24]	100.0%	--
Random effects model 69								-1.30	[-4.84; 2.24]	--	100.0%

Исследование	Средняя разница	MD	95%-CI	P-value	Tau2	Tau	I2
Omitting Аль-Шукри А.С., 2021		-1.30	[-6.92; 4.32]	0.65			
Omitting Кузьменко А.В., 2021		-1.30	[-5.85; 3.25]	0.58			
Random effects model		-1.30	[-4.84; 2.24]	0.47	0	0	0%

Рис. 8. Остаточная моча. Лесовидный график и анализ чувствительности

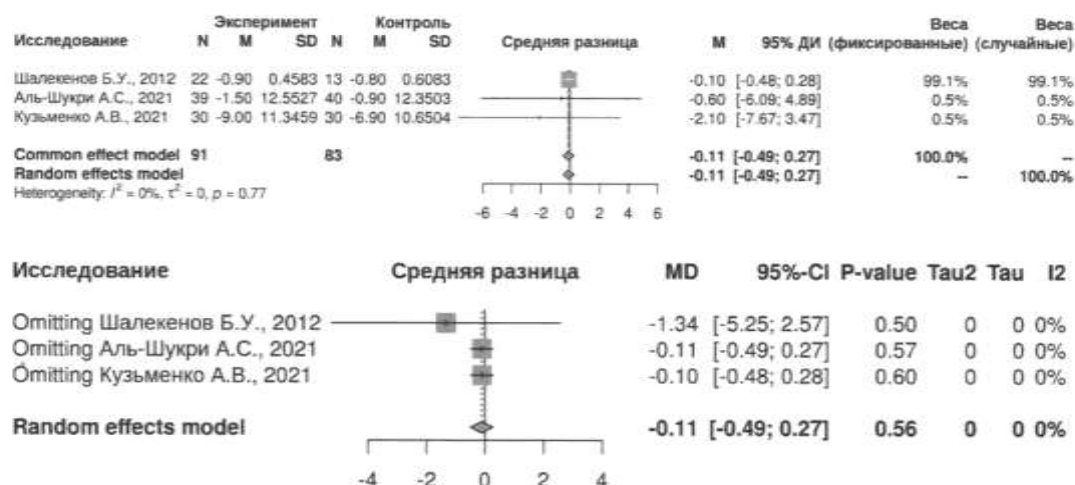


Рис. 9. Объем предстательной железы. Лесовидный график и анализ чувствительности

— до 100 мл), -1,3 (95%ДИ: -4.84, 2.24); $p=0,47$. В работе А. С., Аль-Шукри и соавт. [20] отмечено снижение объема остаточной мочи у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно на 7,1 и 4,2 %. В исследовании А. В. Кузьменко и соавт. [22] объем остаточной мочи в обеих группах снизился примерно вдвое. Следует отметить, что в последнем случае терапия была более интенсивной (Тамсулозин+Левофлоксацин+Аденопросин).

У предстательной железы

Данные об объеме предстательной железы извлечены из трех исследований [20, 22, 30] рис. 9. Полученные данные о различиях гомогенны, $I^2=0\%$, и разницы в изменении между группами не отмечено, -0,11 (95%ДИ: -0.49, 0.27); $p=0,56$. Более того, в 2 из 3 этих работ не наблюдалось изменений в объеме простаты. Полученные результаты обусловлены тем, что в исследовании Б. У. Шалекенова с соавт. [30] объем простаты у пациентов до лечения в их выборке был близок к норме. А в работе А. В. Кузьменко с соавт. [22] при исходном среднем объеме простаты 60,7 см³ в группе Аденопросина объем уменьшился на 9 см³.

Также данные о динамике объема простаты приведены в исследовании А. В. Полищука и соавт. [27], однако оценка проведена спустя 90 дней от начала терапии, что не позволило включить работу в мета-анализ. Авторы сообщают о достоверном уменьшении объема простаты в экспериментальной группе (Аденопросин+ тамсулозин, исходный объем — 42,6±2,5 см³, по окончании терапии — 33,5±3,1 см³), в то время как в группе сравнения (только тамсулозин) существенных изменений не отмечено.

Воронковидные графики, отражающие публикационное смещение, для всех вышеперечисленных показателей приведены в дополнительных материалах к статье. Наличие публикационного смещения можно заметить для показателей качества жизни, однако с учетом небольшого количества статей с этим параметром говорить о значимости данной находки затруднительно. По остальным показателям графики в достаточной степени симметричны.

Обсуждение. В данном систематическом обзоре и мета-анализе мы оценили различные показатели у больных хроническим простатитом, в том числе в сочетании с ДГПЖ, на фоне терапии Аденопросином. Сравнение проводилось со стандартной терапией. Среди субъективных показателей наиболее существенное и единообразное преимуще-

ство экспериментальной группы отмечено в улучшении домена «боль», а также общего балла по опроснику NIH-CPSI. Клинически и статистически значимые положительные сдвиги от добавления Аденопросина видны и по опроснику IPSS. Следует отметить, что это не отразилось на опросниках качества жизни, возможно, вследствие их меньшей чувствительности. Качество жизни — более многофакторный показатель, чем опросники качества мочеиспускания, помимо СНМП на него влияют побочные эффекты проводимой терапии, а также психологические факторы [31]. Терапия Аденопросином также дала значимые улучшения по опроснику МИЭФ-5. Среди объективных показателей достоверные положительные изменения зарегистрированы относительно Q_{max} . Объем предстательной железы и остаточной мочи в обеих группах не изменился.

Говоря о возможных областях применения Аденопросин, хотелось бы также обратиться к ряду исследований, не вошедших в данный обзор. Х. С. Ибишев и соавт. выбрали особенно сложную категорию больных — с хроническим рецидивирующим бактериальным простатитом и множественной резистентностью микрофлоры к антибиотикам [32]. Исследование не было включено в наш анализ по причине отсутствия группы сравнения: все пациенты получали Аденопросин, проведен лишь анализ подгрупп в зависимости от длительности терапии. Важно, что Аденопросин был назначен в качестве монотерапии (в отличие от исследований в нашей выборке, где он добавлялся к стандартной терапии). Авторы отметили улучшение как субъективных (опросники NIH-CPSI и IPSS), так и объективных (показатели микроскопии секрета простаты и даже концентрация бактерий в нем) параметров, причем применение Аденопросина в течение 3 мес. позволяло достигать лучшего и более стойкого результата, чем в течение 1 мес. А. И. Неймарк и соавт. также назначали Аденопросин в качестве монотерапии, но больным хроническим абактериальным простатитом; в исследовании не было группы сравнения. В дополнение к стандартным показателям они оценили качество эякулята. На выборке из 73 пациентов отмечено небольшое увеличение объема эякулята (+0,5 мл) и концентрации сперматозоидов (+8,1 млн/мл), а также увеличение доли активно-подвижных сперматозоидов и снижение доли патологических форм практически в

2 раза [33]. Ghicavii и соавт. кратко представили свои данные на ежегодном конгрессе SIU (Société Internationale d'Urologie) [34]. Интересно, что авторы проводили терапию Аденопросином пациентам с гиперплазией простаты, без указания на сопутствовавший хронический простатит. Они сообщили об улучшении со стороны СНМП, уменьшении объема остаточной мочи и увеличении скорости мочеиспускания. Таким образом, эти сведения приводят нас к заключению, что применение Аденопросина оправданно в отношении самых разных категорий пациентов, а его эффекты носят разносторонний и комплексный характер. На изучение подобных аспектов и стоит направлять будущие работы.

Большинство авторов сходятся во мнении, что в основе механизма действия препарата лежат два эффекта. Противовоспалительный реализуется посредством ингибирования цикла арахидоновой кислоты и подавления синтеза А2-фосфолипазы. Это уменьшает синтез простагландинов и лейкотриенов (ИЛ-6, ИЛ-8 и других). Антиоксидантный эффект обусловлен ингибированием перекисидации липидов [14, 26]. В свою очередь это несет вазопротективное и иммуномодулирующее действия, а на макроуровне проявляется уменьшением отека и тонуса ткани простаты. Данные патогенетические эффекты благотворно сказываются на течении заболевания. Особенность любых препаратов природного происхождения — это сложный состав и, соответственно, множественные механизмы действия и эффекты; некоторые из них еще предстоит проверить в будущих работах.

Ограничения. Наиболее достоверные данные могут быть получены из рандомизированных исследований с плацебо-контролем. К сожалению, мы не идентифицировали таких исследований для Аденопросина, поэтому в данный мета-анализ вошли работы по сравнению исследуемого препарата в комбинации со стандартной терапией против только стандартной терапии. Это может сказаться на точности полученных данных, так как принятые в разных учреждениях схемы терапии могут различаться, однако нужно понимать, что и плацебо-контроль не идеален [35]. Сравнительно большое количество пациентов в исследованиях и исследований в нашем обзоре позволяют рассчитывать, что данное влияние может быть нивелировано. Другое ограничение — разнородность представленных в статьях данных, что не позволило включить все их в мета-анализ. Во включенных статьях также присутствовала неоднородность отдельных показателей до начала лечения (например, концентрации лейкоцитов), тем не менее эти особенности позволяют нам оценивать эффекты от препарата у разно-образных категорий пациентов, что соответствует реальной клинической практике.

Заключение. Добавление Аденопросина к стандартной схеме терапии больных хроническим простатитом, в том числе в сочетании с ДГПЖ, достоверно улучшает симптомы нижних мочевыводящих путей и эректильную функцию (на основании опросников NIH-CPSI, IPSS, МИЭФ-5 и урофлоуметрии). Существенных различий с группой стандартной терапии по опросникам QoL, по объему предстательной железы и остаточной мочи, снижению количества лейкоцитов в секрете простаты не отмечено, однако данные по этим оценочным параметрам выглядели предпочтительнее в группе Аденопросина. Отдельные авторы сообщают об улучшении показателей эякулята на фоне приема Аденопросина, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roberts R.O., Jacobsen S.J. Epidemiology of Prostatitis. *Curr. Urol. Rep.* 2000;1(2):135–141.
2. Schaeffer A.J. Classification (traditional and national institutes of health) and demographics of prostatitis. *Urology.* 2002;60(6):5–6.
3. Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Entomotherapy bidirectional effect in chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia management. *Consilium Medicum.* 2020;22(6):64–67. Doi: 10.26442/20751753.-2020.6.200178 Russian (Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Двухнаправленный эффект энтомотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Consilium medicum.* 2020;22(6):64–67).
4. Bartoletti R. et al. Prevalence, Incidence Estimation, Risk Factors and Characterization of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in Urological Hospital Outpatients in Italy: Results of a Multicenter Case-Control Observational Study. *J Urol.* 2007;178(6):2411–2415.
5. Mändar R. et al. Dramatically deteriorated quality of life in men with prostatitis-like symptoms. *Andrology.* 2020;8(1):101–109.
6. Liang C.Z. et al. The Prevalence of Prostatitis-Like Symptoms in China. *J Urol.* 2009;182(2):558–563.
7. Qin Z. et al. Oral pharmacological treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *eClinicalMedicine.* 2022;48:101457.
8. Oelke M. et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur. Urol.* 2013;64(1):118–140.
9. Zhang J., Liang C.Z., Shang X., Li H. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Disease or Symptom? Current Perspectives on Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Am. J. Mens. Health.* 2020;14(1).
10. Zhang et al. K. The efficacy and safety of Serenoa repens extract for the treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World J. Urol.* 2021;39(9):3489–3495.
11. Guan Q., Zheng Y., Wei X., Wang S., Su B., Yu S. The Effect of Flavonoids on Chronic Prostatitis: A Meta-analysis of Published Randomized Controlled Trials. *J Natl. Med. Assoc.* 2019;111(5):555–562.
12. Морозов А.О., Вовденко С.В., Мальцагова П.Ш., Спивак Л.Г. Эффективность и безопасность препарата Простатекс у больных хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли. Результаты исследования IV фазы «Престиж». *Урология.* 2023;2:41–47. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.41-47>. Russian (Morozov A.O., Vovdenko S.V., Maltsagova P.Sh., Spivak L.G. Efficiency and safety of Prostalex in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Results of the Phase IV Prestige trial. *Urologiia.* 2023;2:41–47). Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.41-47>
13. Yakovets Ya.V., Neymark A.I. Syndrome of chronic abacterial prostatitis — aspects of possible conservative treatment in modern realities. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2022; (4):44–48. Russian (Яковец Я.В., Неймарк А.И. Синдром хронического абактериального простатита — спекты возможного консервативного лечения в современных реалиях. *Фармакология и Фармакотерапия.* 2022; (4):44–48. Doi: 10.46393/27132129_2022_4_44.
14. Gaibullayev A.A., Kariev S.S. Complex treatment results of patients suffering from prostatitis 3-rd categories using Adenoprosin-250. *Arta Medica.* 2010;1(1):53–56. Russian (Гайбуллаев А.А., Кариев С.С. Результаты комплексного лечения больных простатитом категории 3 с применением препарата «Аденопросин-250». *Arta Medica.* 2010;1(1):53–56).
15. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A., Kuzmenko G.A. Evaluation of long-term results of the use of entomological drug in the combination therapy of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Urologiia.* 2022;6:30–35. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.6.30-35>. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Кузьменко Г.А. Оценка отдаленных результатов применения энтомологического препарата в комплексной терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. *Урология.* 2022; 6:30–35. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.6.30-35>).
16. Team R.C. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022.
17. Higgins J.P.T., Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
18. Dettori J.R., Norvell D.C., Chapman J.R. Fixed-Effect vs Random-

Effects Models for Meta-Analysis: 3 Points to Consider. *Glob. spine J.* 2022;12(7):1624–1626.

19. Egger M., Smith G.D., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629–634.
20. Al-Shukri A.S., Kostyukov S.V., Maksimova A.V. Efficacy evaluation of entomological drug Adenoprosin® usage in combined treatment of patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostate enlargement. *Urol. reports (St.-Petersburg).* 2021;11(4):337–344.
21. Medvedev V.L., Efremov M.E. The efficacy of Adenoprosin® in combined treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. *Innovative Medicine of Kuban.* 2020;(3):45–51. Doi: 10.35401/2500-0268-2020-19-3-45-51. Russian (Медведев В.Л., Ефремов М.Е. Эффективность применения препарата аденопросин® в комплексном лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом. *Инновационная медицина Кубани.* 2020;(3):45–51. Doi: 10.35401/2500-0268-2020-19-3-45-51).
22. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Entomological drug adenosine for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Urologia.* 2021;1:39–44. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.1.39-44> Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Энтомологический препарат Аденопросин в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. *Урология.* 2021;1:39–44).
23. Dumbreavean I. et al. The use of entomological drugs in the complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. *Moldovan Journal of Medical Sciences.* 2017;14(4). Russian (Думбрэвян И. и соавт. Применение энтомологических препаратов в комплексном лечении пациентов с хроническим простатитом и эректильной дисфункцией. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2017;14(4)).
24. Ibishev H.S., Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S. Efficacy and safety of Adenoprosin in chronic recurrent bacterial prostatitis with multiple resistance of uropathogens isolated from prostate secretions to antibacterial drugs. 2022;9(4):5–13. Russian (Ибишев Х.С., Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Эффективность и безопасность Аденопросина при хроническом рецидивирующем простатите с множественной устойчивостью уропатогенов, выделенных из секрета предстательной железы, к антибактериальным препаратам. 2022;9(4):5–13).
25. Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Entomotherapy bidirectional effect in chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia management. *Consilium Medicum.* 2020;22(6):64–67. Doi: 10.26442/20751753.2020.6.200178 Russian (Кульчаვენя Е.В., Бреусов А.А. Двухнаправленный эффект энтомотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Consilium medicum.* 2020;22(6):64–67).
26. Frank M.A. Evaluation of the effectiveness of the drug adenoprosin in patients with chronic prostatitis. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2004;1:1–1. Russian (Франк М.А. Оценка эффективности препарата аденопросин у пациентов с хроническим простатитом. *Фармакология & Фармакотерапия.* 2004;1:1–14).
27. Polishchuk A.V. Adenoprosin in the complex treatment of lower urinary tract symptoms in combination with prostatitis of category III. *Andrology and genital surgery.* 2017;19:61–69. Russian (Полищук А.В. Аденопросин в комплексном лечении симптомов нижних мочевых путей в сочетании с простатитом III категории. *Андрология и генитальная хирургия.* 2017;19:61–69).
28. Saydullov L. et al. The effectiveness of adenoprosin in patients with chronic prostatitis. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan.* 2018;3:361–368. Russian (Сайдуллоев Л. и соавт. Эффективность применения аденопросина у больных хроническим простатитом. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.* 2018;3:361–368).
29. Filippovich V., Musko Yu., Filippovich D. Study of the efficacy and safety of the use of the medicine Adenoprosin in mixed therapy of patients with chronic prostatitis (II and/or IIIA categories) in comparison with standard therapy. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe* 2022;12(2):281–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.013>.
30. Shalekenov B.U., Gilyazov A.H., Boguspaev D.A., Al Albani H.I. The use of Adenoprosin 250 mg (suppositories) in the complex treatment of chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan.* 2012;1:72–74. Russian (Шалекенов Б.У., Гильязов А.Х., Богуспаев Д.А., Аль Тальбани Х.И. Применение Аденопросина 250 мг (суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вестник хирургии Казахстана.* 2012;1:72–74).
31. Pinto J.D.O., He H.-G., Chan S.W.C., Wang W. Health-related quality of life and psychological well-being in men with benign prostatic hyperplasia: An integrative review. *Japan J. Nurs. Sci.* 2016;13(3):309–323.
32. Ibishev Kh.S. et al. Efficacy and safety of Adenoprosin® in the therapy of chronic recurrent bacterial prostatitis with multidrug resistance to antibiotics of uropathogens isolated from expressed prostatic secretion. *Urology and Andrology.* 2021;9(4):5–13.
33. Neymark A.I. The use of the drug adenoprosin in patients with chronic abacterial prostatitis. *Urology.* 2020;4:9–12. Russian (Неймарк А.И. Применение препарата аденопросин у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология.* 2020;4:9–12).
34. Ghicavii V., Tanase A., Ceban E., Dumbraveanu I., Ciuhrii V. MP-09.07 New Direction in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia Using Adenoprosin: Biologically Active Entomological Medicine. *Urology.* 2011;78(3):S96.
35. Morozov A. et al. A systematic review and meta-analysis of placebo effect in clinical trials on chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate.* 2022;82(6):633–656.

Поступила 12.01.2023

Принята в печать 16.06.2023

Received 12.01.2023

Accepted 16.06.2023

Источник финансирования: Не указан.
Financing source: Not specified.

EFFICIENCY AND SAFETY OF THE DRUG ADENOPROSIN IN PATIENTS WITH PROSTATE DISEASES. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

A.O. Morozov¹, E.Yu. Timofeeva², A.Yu. Suvorov¹,
S.N. Allenov¹, L.G. Spivak¹

¹Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov University, Moscow, Russia; ²Institute for Clinical medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov University, Moscow, Russia; ³«Digital Biodesign and Personalized Healthcare» World-Class Research Center, Sechenov University, Moscow, Russia

Corresponding author: L.G. Spivak – Ph.D., MD, associate professor at the Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov University, Moscow, Russia; e-mail: leonid.spivak@gmail.com

Introduction. Currently, a large number of studies of drugs of biological origin for the treatment of patients with chronic prostatitis (CP) have been carried out. The entomological drug Adenoprosin, which is based on the biomass of insect larvae of *Lymantria dispar*, has demonstrated efficiency, primarily due to its anti-inflammatory effect. A large body of literature dictate the need for systematization of the results.

Aim. To carry out a systematic review and meta-analysis for evaluating the efficiency and safety of Adenoprosin for the treatment of patients with CP and/or BPH.

Material and methods. A systematic review and meta-analysis according to the PRISMA protocol was carried out. For a literature search the following databases were chosen: Scopus, MEDLINE, Elibrary, Google Scholar and Cyberleninka, using the keyword “chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia” and “Adenoprosin”. Randomized clinical trials were included in the analysis. Scores were assessed before treatment and after 4 weeks.

Results. A total of 11 studies met the inclusion criteria. The experimental group was treated with Adenoprosin in combination with standard therapy, while in the control group patients received standard therapy alone.

A significant benefit from the addition of Adenoprosin was confirmed by the change in the pain domain of the NIH-CPSI questionnaire (–2.06 (95%CI: –3.32, –0.45); $p < 0.01$) and the sum of NIH-CPSI scores (–3.39 (95%CI: –5.66, –1.12); $p = 0.01$), IPSS score (–2.51 (95%CI: –4.47, –0.56); $p = 0.01$), IIEF-5 questionnaire score (+2.68 (95%CI: 2.08; 3.28), $p < 0.01$), and Q_{max} (+2.34 ml/s (95%CI: 0.27, 4.41); $p = 0.04$).

Conclusion. Adding Adenoprosin to the standard therapy in patients with CP, including those with BPH, significantly improves lower urinary tract symptoms and erectile function (based on NIH-CPSI, IPSS, IIEF-5 and uroflowmetry). There were no differences with the standard therapy in QoL, prostate volume and postvoid residual, and a number of leukocytes in expressed prostatic secretions were observed. Some authors report improvement of ejaculate parameters during therapy with Adenoprosin. However, this fact however requires further study.

Key words: *chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, Adenoprosin, entomological therapy, lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, systematic review, meta-analysis*

For citation: Morozov A.O., Timofeeva E.Yu., Suvorov A.Yu., Allenov S.N., Spivak L.G. Efficiency and safety of the drug Adenoprosin in patients with prostate diseases. Systematic review and meta-analysis. Urologia. 2023;5:102-112.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.102-112>

Информация об авторах:

Морозов А.О. — к.м.н., старший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: morozov_a_o_1@staff.sechenov.ru

Тимофеева Е.Ю. — студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: katetimofeeva_04@mail.ru

Суворов А.Ю. — главный статистик, Научный центр мирового уровня «Цифровой дизайн и персонализированное

здоровоохранение» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: suvorov_a_yu_1@staff.sechenov.ru

Аленов С.Н. — к.м.н., заведующий лечебно-диагностическим отделением №4, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия e-mail: allenov_s_n@staff.sechenov.ru

Спивак Л.Г. — д.м.н., профессор, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия e-mail: leonid.spivak@gmail.com

Author information:

Morozov A.O. — Ph.D., senior researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov University, Moscow, Russia; e-mail: morozov_a_o_1@staff.sechenov.ru

Timofeeva E.Yu. — student, Institute for Clinical medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov University, Moscow, Russia; e-mail: katetimofeeva_04@mail.ru

Suvorov A.Yu. — chief statistician, Digital Biodesign and Personalized Healthcare World-Class Research Center, Sechenov University, Moscow, Russia; e-mail: suvorov_a_yu_1@staff.sechenov.ru

Allenov S.N. — Ph.D., Head of Treatment and Diagnostic Department N0 4, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov University, Moscow, Russia; e-mail: med-allen@yandex.ru

Spivak L.G. — Ph.D., MD, associate professor at the Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov University, Moscow, Russia; e-mail: leonid.spivak@gmail.com



АДЕНОПРОСИН®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ЭНТОМОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

ОБЛЕГЧАЕТ ЖИЗНЬ МУЖЧИН



**УЖЕ В ПЕРВЫЕ ДНИ
УМЕНЬШАЕТ СИМПТОМЫ
ХРОНИЧЕСКОГО
ПРОСТАТИТА И ДГПЖ¹**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденопросин® Р. У.: ДП-004871-300518. Информация для работников здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях. Для получения подробной информации ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией препарата Аденопросин®

БИОТЕХНОС
115432, г. Москва,
пр-кт Андропова,
д. 18, корп. 6
Тел.: +74951502471
adenoprosin.ru
мужскойвопрос.рф



РЕКЛАМА

АДЕНОПРОСИН ВКЛЮЧЕН В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ¹

Методические рекомендации
БИОЛОГИЧЕСКИЕ И КОМПЛЕМЕНТАРНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ¹

Раздел: Простатит
Аденопросин (*Lymantria dispar*³)



«...Аденопросин у пациентов с хроническим абактериальным простатитом способствует улучшению функционального состояния ПЖ, уменьшает болевой синдром, влияет на снижение балла простатических симптомов по результатам анализа анкет NIH-CPSI, улучшает эректильную функцию и может быть рекомендован для данной категории больных.»



Учебно-методическое пособие
СИМПТОМЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ
ПУТЕЙ У МУЖЧИН²

Глава: Лечение
Медикаментозное лечение
Препараты на биологической основе
***Lymantria dispar*³**

«...препарат уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 6 и 8, ингибирует синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), блокирует основные звенья каскада арахидоновой кислоты, приводя к уменьшению проницаемости сосудистой стенки, оказывает антиоксидантное действие за счет уменьшения количества внутриклеточного пероксида водорода.»

1. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Ахвледиани Н.Д., Саенко В.С., Ходырева Л.А. Биологические и комплементарные препараты в урологической практике. Методические рекомендации № 3. М., АБВ-пресс, 2022, с. 17—19.

2. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Куприянов Ю.А., Дьяков В.В. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин. Учебно-методическое пособие. М., АБВ-пресс, 2022, с. 32.

3. Непарный шелкопряд (лат. *Lymantria dispar*).

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

В. Н. Павлов¹, Р. А. Казихинуров¹, А. А. Казихинуров¹, Р. И. Гуспанов²,
Б. И. Шамсов¹, А. Г. Вардикян¹, Р. Р. Казихинуров¹

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА УРЕТРЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 1

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия; ² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова; Москва, Россия

Автор для связи: Р. А. Казихинуров — к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия; e-mail: royuuro@mail.ru

Реконструктивная урология остается одной из самых сложных и динамично развивающихся разделов современной урологии, где большая доля оперативных вмешательств приходится на хирургию уретры. Наиболее частой причиной стриктур уретры являются ятрогенные повреждения, травмы и инфекции. Несмотря на достигнутые успехи, реконструктивные операции на уретре (уретропластика) остаются одной из самых сложных и нерешенных задач урологии. Использование регенеративных технологий в медицине, по нашему мнению, является наиболее перспективным направлением, которое может улучшить результаты реконструктивных вмешательств на уретре благодаря снижению риска образования фиброза и стимуляции неоангиогенеза. Применение тканевой инженерии представляет возможность создания органоспецифичных трансплантатов, что может обладать большим потенциалом при аугментационной и заместительной уретропластике. Предпочтение отдается биоразлагаемым природным биоимплантам. В этом обзоре определены ограничения и проблемы, возникающие в реконструктивной урологии, и обсуждаются соответствующие достижения тканевой инженерии в области регенерации уретры. В первой части литературного обзора представлены данные об использовании регенеративных технологий в медицине, потенциале биоматериалов и клеточной терапии при уретропластике и обсуждаются экспериментальные модели. Тем не менее ряд нерешенных вопросов ограничивает применение данных технологий в клинической практике, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: уретра, регенеративная медицина, тканевая инженерия, биоматериалы, клеточная терапия, стромально-васкулярная фракция, доклинические исследования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Павлов В.Н., Казихинуров Р.А., Казихинуров А.А., Гуспанов Р.И., Шамсов Б.И., Вардикян А.Г., Казихинуров Р.Р. Регенеративные технологии при реконструктивных операциях на уретре: обзор литературы. Часть 1. Урология. 2023;5:113-117.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.113-117>

Врожденные аномалии мочеиспускательного канала (уретры), такие как гипоспадия, и приобретенные дефекты уретры, такие как стриктуры уретры, представляют собой основные клинические проявления в урологической практике [1, 2]. Текущие методы лечения включают хирургические (реконструктивные) методы с ограниченной эффективностью и широкими вариациями между пациентами, но потенциально часто сопровождающимися значительными побочными эффектами (например, хроническим воспалением, риском рецидива стриктур или формированием свищей) [3]. Следовательно, необходимость решения вышеуказанных проблем очень актуальна. Достижения в области регенеративной медицины и тканевой инженерии за последние два десятилетия могут предложить альтернативные подходы к реконструктивным операциям на уретре (уретропластике).

Регенеративная медицина — это развивающаяся область, которая сосредоточена на восстановлении, замене или регенерации тканей и органов. Она включает несколько дисциплин, посвященных различным аспектам процесса регенерации, в том числе клеточную биологию, материаловедение и биоинженерию [4]. Фундаментальное отличие регенеративной медицины от более традиционных терапевтических стратегий

заключается в том, что целью является не только остановить текущий патологический процесс, но и восстановить или усилить функцию ткани или органа. Такие технологии включают использование децеллюлизованных (бесклеточных) биоматериалов, клеточного материала или того и другого вместе при уретропластике и могут применяться для лечения как врожденных, так и приобретенных заболеваний уретры [5, 6]. Кроме того, разработка стратегий тканевой инженерии, включающих использование стромально-васкулярной фракции (СВФ) или мезенхимальных стволовых клеток (МСК) аутологичной жировой ткани, имеет особые перспективы для преодоления недостатков, связанных с использованием клеток из других областей тела пациента, и поиска решений в терапии заболеваний уретры. Ряд экспериментальных проектов успешно использовали СВФ/МСК, и несколько пилотных исследований на людях указывают на потенциал терапии данным типом клеток [7, 8]. Данной работой мы хотели бы продемонстрировать последние достижения использования регенеративных технологий при реконструктивных операциях на уретре. Кроме того, мы более подробно остановимся на изучении возможностей использования клеточного компонента СВФ, учитывая его потенциал.



Биоматериалы

Как известно, функцией используемых биоматериалов в клинической медицине является контроль биологической среды, обеспечивая трехмерное (3D) пространство для регенерируемых тканей [9]. Функции биоматериалов, используемых в тканевой инженерии, зависят от свойств самих выбранных биоматериалов. В частности, в дополнение к роли средств доставки для транспортировки питательных веществ и утилизации отходов свойства выбранных биоматериалов должны также включать функции стимулирования пролиферации, дифференциации и адгезии (прикрепления) клеток [10]. Кроме того, идеальные биоматериалы должны обладать контролируемой скоростью биодеградации без токсичности. Для реконструкции уретры используются различные биоматериалы [11]. Они подразделяются на два основных типа, а именно синтетические и природные биоматериалы (рис. 1). Первый тип включает неразлагаемые биоматериалы (например, силикон и полиуретан) и биоразлагаемые полимеры, такие как полимолочная кислота (polylactic acid – PLA), полигликолевая кислота и полимолочно-гликолевая кислота (polylactic-glycolic acid – PLGA) [12].

Известно, что неразлагаемые биоматериалы, используемые при реконструкции уретры, показали плохие результаты с возникновением различных осложнений, таких как кальцификация и свищи [13]. Поэтому приоритет дается биоразлагаемым биоматериалам, поскольку они также дают лучшие результаты. К природным биоматериалам относятся следующие две группы: 1) натуральные полимеры (преимущественно коллаген) и 2) бесклеточные матрицы, полученные из кадаверинах или органов животных ферментативным, физическим или химическим методами [14, 15]. Наиболее часто используемые бесклеточные тканевые матрицы (скаффолды) при реконструкции уретры представляют собой подслизистую оболочку тонкой кишки, бесклеточные матрицы мочевого пузыря и бесклеточные матрицы губчатого тела [15, 16]. Экспериментально оцениваются преимущества и недостатки биоматериалов при уретропластике. Синтетические биоматериалы более доступны, хорошо воспроизводимы и обладают отличными механическими свойствами, однако предполагают отсутствие цитокинов и белков внеклеточного матрикса (ВКМ), которые являются основным фактором регуляции клеточной пролиферации [17]. Некоторые синтетические полимеры могут вызывать воспалительные реакции *in vivo*

и генерировать продукты окислительного стресса, которые способны нарушить рост клеток [18]. Природные биоматериалы сохраняют трехмерную структуру и биоактивные факторы исходной ткани и представляют собой биосовместимые и биоразлагаемые материалы, однако характеризуются отсутствием структурной прочности и трудноконтролируемых биохимических свойств, что связано с фиброзом и контрактурой при имплантации их в уретру [19].

Применение клеточных технологий

Большинство исследований показали, что использование децеллюлизованных биоматериалов может приводить к послеоперационному фиброзу [20–22]. В отношении обширных поражений уретры имеет место быть применение биоматериалов с посевом клеточного компонента для предотвращения образования рубцов и улучшения регенерации тканей. Потенциальный механизм включает содействие быстрому формированию так называемых уротелиальных барьеров биоматериалами, засеянными клетками, и это может также предотвращать раздражение стенки уретры мочой. Известно, что моча токсична для клеток-предшественниц или стволовых клеток, рекрутированных из нормальных соседних тканей [23]. Кроме того, моча также является основным фактором воспалительной инфильтрации, что приводит к более ускоренному образованию фиброзной ткани [24]. Источники клеток, используемые при реконструкции уретры, включают дифференцированные первичные клетки и стволовые клетки (рис. 2).

Аутологичная ткань/клетки, получаемые из мочевого пузыря, могут быть использованы при реконструктивных операциях уретры [25]. Биопсия мочевого пузыря является широко используемым методом сбора клеточного материала. Однако она является инвазивным методом и чревата осложнениями [25]. При этом ряд исследователей получили эпителиальные клетки мочевого пузыря из мочи [26]. Клетки, выделенные из мочи, обладают характеристиками нормальных клеток мочевого пузыря и потенциально могут быть использованы для реконструкции уретры. Эпидермальные клетки могут быть легко получены из крайней плоти [27]. Эти клетки можно легко инкубировать, и их количества достаточно при посеве на бесклеточный биоматериал. Эпителиальные клетки, полученные из полости рта, также могут быть адаптированы для замещения тканей уретры, поскольку их структура сходна [28, 29]. Хотя данный подход получения аутологичной эпителиальной ткани



Рис. 2. Источники клеток при реконструктивных операциях на уретре

ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; ЭСК – эмбриональные стволовые клетки; ГМК – гладкомышечные клетки; ПТК – проксимальные тубулярные клетки; ЭК – эпителиальные клетки; МСК КМ – мезенхимальные стволовые клетки костного мозга; МСК – мезенхимальные стволовые клетки.

менее инвазивен по сравнению с биопсией мочевого пузыря, он также может сопровождаться осложнениями [28]. Гладкомышечные клетки (ГМК) могут быть также выделены из мочевого пузыря, где данный тип клеток может предотвращать спайки стенок и дальнейшее повреждение стенки уретры за счет быстрого формирования мышечного слоя [30]. Кроме того, трансформирующий фактор роста-b1 (transforming growth factor-b1 – TGF-b1), секретируемый ГМК, может способствовать ангиогенезу [30].

Стволовые клетки считаются недифференцированными клетками и могут дифференцироваться в широкий спектр клеток. Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) теоретически рассматриваются как идеальный источник засеваемых клеток из-за потенциала множественной дифференцировки [31]. Кроме того, ЭСК могут дифференцироваться в клетки уретры при обработке транс-ретиноевой кислотой *in vitro* [32]. Способность индуцировать ЭСК в уротелий *in vitro* имеет большое значение для реконструкции уретры. Однако применение ограничено серьезной проблемой, а именно происхождением их и вероятностью образования опухолей [33]. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) являются альтернативой ЭСК и обладают важными характеристиками, сходными с ЭСК, такими как способность к пролиферации и клонированию. В частности, ИПСК могут быть получены из аутологических соматических клеток взрослого человека с помощью вирусных векторов для экспрессии ключевых факторов SOX2, c-Myc, OCT4 и Klf4 [34, 35]. Один из ярких примеров был продемонстрирован в работе Osborn и соавт., где он и его команда разработали эффективный протокол для индукции ИПСК в уротелий *in vitro*, обеспечивая тем самым новый источник для регенеративной медицины при реконструктивных операциях на уретре [36].

Взрослые (постнатальные) стволовые клетки из тканей и органов взрослого человека, таких как костный мозг, кожа

и жир, представляют собой резидентные стволовые клетки. Эти клетки поддерживают гомеостаз и регенерацию тканей после незначительного повреждения за счет способности к пролиферации и дифференцировке [37, 38]. Кроме того, взрослые стволовые клетки являются аутологичными и не вызывают явного иммунного отторжения [38]. Более того, использование этих клеток допустимо со стороны этических вопросов и относительно легко изолируется. Стволовые клетки, выделенные из мочеточника или мочевого пузыря, обладают свойством самообновления и могут дифференцироваться в уротелий [38, 39]. Стволовые клетки костного мозга имеют также перспективу для применения в реконструкциях уретры. Однако основной проблемой, связанной с применением данного типа клеток, является их небольшое количество в костном мозге, что влечет за собой значительное время для размножения *in vitro* и для получения «функциональных» клеток. Кроме того, процесс получения костного мозга довольно травматичен и требует более длительной реабилитации для донора [40].

Клеточная терапия никогда не перестает пользоваться популярностью в области медицинских наук, особенно в области регенеративной медицины. В последнее время жировая ткань стала объектом интереса многих исследователей и медицинских экспертов в связи с тем, что она представляет собой новый и потенциальный источник клеток для целей тканевой инженерии и регенеративной медицины. Например, СВФ, производная жировой ткани, дает оптимистичные результаты во многих сценариях. Ее биологический потенциал можно использовать и вводить в поврежденные ткани, особенно в области, в которых нарушена регенерация [41]. Это типичный признак стриктуры уретры – распространенного заболевания мочеиспускательного канала, вызванного патологическим рубцово-склеротическим процессом, характеризующимся стойким воспалением и деструкцией окружающих тканей [42].

Известно, что СВФ несет массу стволовых клеток и клеток-предшественниц, способных к самообновлению, дифференцировке и пролиферации [43]. Кроме того, они также секретируют несколько цитокинов и несколько факторов роста, эффективно поддерживая иммуномодулирующие эффекты и останавливая эскалацию провоспалительного статуса при стриктурах уретры *in vivo* [44, 45]. Несмотря на то что СВФ продемонстрировала эффективность, все же крайне желательны дополнительные доклинические и клинические исследования для дальнейшего выяснения ее потенциала в отношении использования в регенеративной медицине.

Можно предположить, что был достигнут многообещающий прогресс в регенеративных технологиях при реконструктивных операциях на уретре. Тем не менее эти многообещающие результаты представлены в основном только в исследованиях *in vivo* или *in vitro* и ряд вопросов остаются нерешенными для полноценного внедрения в клиническую практику, как, например, выбор источника клеток или типа биоматериалов. Кроме того, необходимо проводить дальнейшие многоцентровые исследования с большими выборками пациентов, чтобы подтвердить безопасность и осуществимость данных технологий в целях эффективной реконструкции уретры.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pastorek D., Culenova M., Csobonyeiova M., Skuciova V., Danisovic L., Ziaran S. Tissue Engineering of the Urethra: From Bench to Bedside. *Biomedicine*. 2021;9(12):1917. Doi: 10.3390/biomedicine9121917.
- Kolpatsinidi F.G., Kyzlasov P.S., Martov A.G., etc. Surgical treatment of extended urethral strictures. *Astrakhan Medical Journal = Astrahanskij medicinskij žurnal*. 2019;14(3):36–45. Russian (Колпашиниди Ф.Г., Кызласов П.С., Мартов А.Г. и др. Оперативное лечение протяженных стриктур уретры. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):36–45).
- Waterloos M., Verla W. Female Urethroplasty: A Practical Guide Emphasizing Diagnosis and Surgical Treatment of Female Urethral Stricture Disease. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6715257. doi: 10.1155/2019/6715257.
- Edgar L., Pu T., Porter B., Aziz J.M., La Pointe C., Asthana A., Orlando G. Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation. *Br J Surg*. 2020;107(7):793–800. Doi: 10.1002/bjs.11686.
- Kanematsu A. Regenerative medicine for urological tissues: Updated review 2018. *Int J Urol*. 2018;25(9):788–791. Doi: 10.1111/iju.13762.
- Pederzoli F., Joice G., Salonia A., Bivalacqua T.J., Sopko N.A. Regenerative and engineered options for urethroplasty. *Nat Rev Urol*. 2019;16(8):453–464. Doi: 10.1038/s41585-019-0198-y.
- Bensemmane L., Squiban C., Demarquay C., Mathieu N., Benderitter M., Le Guen B., Millat F., Linard C. The stromal vascular fraction mitigates radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):309. Doi: 10.1186/s13287-021-02373-y.
- Carstens M.H., Quintana F.J., Calderwood S.T., Sevilla J.P., Ríos A.B., Rivera C.M., Calero D.W., Zelaya M.L., Garcia N., Bertram K.A., Rigdon J., Dos-Anjos S., Correa D. Treatment of chronic diabetic foot ulcers with adipose-derived stromal vascular fraction cell injections: Safety and evidence of efficacy at 1 year. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(8):1138–1147. Doi: 10.1002/sctm.20-0497.
- Davis N.F., Cunnane E.M., Quinlan M.R., Mulvihill J.J., Lawrentschuk N., Bolton D.M., Walsh M.T. Biomaterials and Regenerative Medicine in Urology. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1107:189–198. doi: 10.1007/5584_2017_139.
- Marin E., Boschetto F., Pezzotti G. Biomaterials and biocompatibility: An historical overview. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(8):1617–1633. Doi: 10.1002/jbm.a.36930.
- Fayzullin A.L., Shekhter A.B., Istranov L.P., Istranova E.V., Rudenko T.G., Guller A.E., Abovants R.K., Timashev P.S., Butnaru D.V. Bioresorbable collagen materials in surgery: 50 years of success. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(1): 59–70. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70>. Russian (Файзуллин А.Л., Шехтер А.Б., Истранов Л.П. и др. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха. *Семеновский вестник*. 2020;11(1):59–70. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70>).
- Facklam A.L., Volpati L.R., Anderson D.G. Biomaterials for Personalized Cell Therapy. *Adv Mater*. 2020;32(13):e1902005. Doi: 10.1002/adma.201902005.
- Culenova M., Bakos D., Ziaran S., Bodnarova S., Varga I., Danisovic L. Bioengineered Scaffolds as Substitutes for Grafts for Urethra Reconstruction. *Materials (Basel)*. 2019;12(20):3449. Doi: 10.3390/ma12203449.
- Brovold M., Almeida J.I., Pla-Palacin L., Sainz-Amal P., Sánchez-Romero N., Rivas J.J., Almeida H., Dachary P.R., Serrano-Aulló T., Soker S., Baptista P.M. Naturally-Derived Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1077:421–449. Doi: 10.1007/978-1-3-0947-2_23.
- Masaeli R., Zandsalimi K., Tayebi L. Biomaterials Evaluation: Conceptual Refinements and Practical Reforms. *Ther Innov Regul Sci*. 2019;53(1):120–127. Doi: 10.1177/2168479018774320.
- Mangir N., Wilson K.J., Osman N.I., Chapple C.R. Current state of urethral tissue engineering. *Curr Opin Urol*. 2019;29(4):385–393. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000637.
- Austin M.J., Rosales A.M. Tunable biomaterials from synthetic, sequence-controlled polymers. *Biomater Sci*. 2019;7(2):490–505. Doi: 10.1039/c8bm01215f.
- García-Perdomo H.A., Jurado-Penagos A. Application of regenerative medicine and 3d bioprinting in urology. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2022;46(6):323–328. English, Spanish. Doi: 10.1016/j.acuroe.2022.03.006.
- Beiko D.T., Knudsen B.E., Watterson J.D., Denstedt J.D. Biomaterials in urology. *Curr Urol Rep*. 2003 Feb;4(1):51–5. doi: 10.1007/s11934-003-0057-4.
- Zhu D., Jiang Z., Li N., Wang X., Ren L., Ye Y., Pan Y., Yang G. Insights into the use of genetically modified decellularized biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;188:114413. Doi: 10.1016/j.addr.2022.114413.
- Beiko D.T., Knudsen B.E., Watterson J.D., Cadieux P.A., Reid G., Denstedt J.D. Urinary tract biomaterials. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2438–2444. Doi: 10.1097/01.ju.0000125001.56045.6c.
- Kwaan H.C. Complications of Implanted Nonbiologic Devices-An Overview. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(1):7–11. doi: 10.1055/s-0037-1608798.
- Gorelova A.A., Muravyev A.N., Vinogradova T.I., Gorelov A.I., Yudinseva N.M., Orlova N.V., Nashchekina Yu.A., Khotin M.G., Lebedev A.A., Peshkov N.O., Yablonsky P.K. Tissue engineering technologies in urethral reconstruction. *Medical Alliance*. 2018;3:75–82. Russian (Горелова А.А., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Горелов А.И., Юдинцева Н.М., Орлова Н.В., Нашечкина Ю.А., Хотин М.Г., Лебедев А.А., Пешков Н.О., Яблонский П.К. Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры. *Медицинский альянс*. 2018;3:75–82).
- Rajasekaran M., Stein P., Parsons C.L. Toxic factors in human urine that injure urothelium. *Int J Urol*. 2006;13(4):409–414. Doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01301.x.
- de Kemp V., de Graaf P., Fledderus J.O., Ruud Bosch J.L., de Kort L.M. Tissue engineering for human urethral reconstruction: systematic review of recent literature. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118653. Doi: 10.1371/journal.pone.0118653.
- Wood D., Southgate J. Current status of tissue engineering in urology. *Curr Opin Urol*. 2008;18(6):564–569. Doi: 10.1097/MOU.0b013e32830f9402.
- Orabi H., Bouhout S., Morissette A., Rousseau A., Chahoud S., Bolduc S. Tissue engineering of urinary bladder and urethra: advances from bench to patients. *Scientific World Journal*. 2013;2013:154564. doi: 10.1155/2013/154564.
- Larsson H.M. Is tissue engineering of patient-specific oral mucosa grafts the future of urethral reconstruction? *EBioMedicine*. 2017;24:30–31. Doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.006.
- Glybochko P.V., Aljaev J.G., Nikolenko V.N., et al. Tissue-engineered substitution urethroplasty based on decellularized vascular matrix and autologous cells of the buccal mucosa: the first experience. *Urologia*. 2015;3:4–10. Russian (Глыбочко П.В., Алеев Ю.Г., Николенько В.Н. и др. Заместительная уретропластика с использованием тканеинженерной конструкции на основе децеллюляризированной сосудистой матрицы и аутологичных клеток слизистой оболочки щеки: первый опыт. *Урология*. 2015;3:4–10).
- Kajbafzadeh A.M., Abbasioun R., Sabetkish S., Sabetkish N., Rahmani P., Tavakkolizadeh K., Arshadi H. Future Prospects for Human Tissue Engineered Urethra Transplantation: Decellularization and Recellularization-Based Urethra Regeneration. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(7):1795–1806. Doi: 10.1007/s10439-017-1857-x.
- Aboushwareb T., Atala A. Stem cells in urology. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(11):621–631. Doi: 10.1038/npcuro1228.
- Boumelhem B.B., Fraser S.T., Assinder S.J. Differentiation of Urothelium from Mouse Embryonic Stem Cells in Chemically Defined Conditions. *Methods Mol Biol*. 2019;2029:103–115. Doi: 10.1007/978-1-4939-9631-5_9.
- Wang X. Stem cells in tissues, organoids, and cancers. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(20):4043–4070. doi: 10.1007/s00018-019-03199-x.
- Li Y., Wen Y., Wang Z., Wei Y., Wani P., Green M., Swaminathan G., Ramamurthi A., Pera R.R., Chen B. Smooth Muscle Progenitor Cells Derived From Human Pluripotent Stem Cells Induce Histologic Changes in

Injured Urethral Sphincter. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(12):1719–1729. Doi: 10.5966/sctm.2016-0035.

35. Zhuang G., Wen Y., Briggs M., Shao Q., Tran D., Wang H., Chen B. Secretomes of human pluripotent stem cell-derived smooth muscle cell progenitors upregulate extracellular matrix metabolism in the lower urinary tract and vagina. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):228. Doi: 10.1186/s13287-021-02292-y.
36. Osborn S.L., Thangappan R., Luria A., Lee J.H., Nolte J., Kurrock E.A. Induction of human embryonic and induced pluripotent stem cells into urothelium. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3(5):610–619. Doi: 10.5966/sctm.2013-0131.
37. Svistunov A.A., Butnaru D.V., Timashev P.S., etc. A method for obtaining multipotent mesenchymal stromal cells from the umbilical cord of a newborn. Patent RU2744301C1. Russian (Свистунов А.А., Бутнaru Д.В., Тимашев П.С. и др. Способ получения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток из пупочного канатика новорожденного. Патент RU2744301C1).
38. Suman S., Domingues A., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Potential Clinical Applications of Stem Cells in Regenerative Medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1201:1–22. Doi: 10.1007/978-3-030-31206-0_1.
39. Hatina J., Schulz W.A. Stem cells in the biology of normal urothelium and urothelial carcinoma. *Neoplasma.* 2012;59(6):728–736. Doi: 10.4149/neo.2012.089.
40. Polymeri A., Giannobile W.V., Kaigler D. Bone Marrow Stromal Stem Cells in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Horm Metab Res.* 2016;48(11):700–713. Doi: 10.1055/s-0042-118458.
41. Andia I., Maffulli N., Burgos-Alonso N. Stromal vascular fraction technologies and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(12):1289–1305. Doi: 10.1080/14712598.2019.1671970.
42. Kotov S.V., Semenov M.K. Iatrogenic urethral strictures in men: prevalence and main etiological factors. *Experimental and clinical urology.* 2019;11(3):152–157. Russian (Котов С.В., Семенов М.К. Ятрогенные стриктуры уретры у мужчин: распространенность и основные этиологические факторы. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;11(3):152–157).
43. Bi H., Li H., Zhang C., Mao Y., Nie F., Xing Y., Sha W., Wang X., Irwin D.M., Tan H. Stromal vascular fraction promotes migration of fibroblasts and angiogenesis through regulation of extracellular matrix in the skin wound healing process. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):302. Doi: 10.1186/s13287-019-1415-6.
44. Boissier R., Magalon J., Sabatier F., Veran J., Giraudo L., Giusiano S., Garcia S., Dignat-George F., Arnaud L., Magalon G., Lechevallier E., Berdah S., Karsenty G. Histological and Urodynamic Effects of Autologous Stromal Vascular Fraction Extracted from Fat Tissue with Minimal Ex Vivo Manipulation in a Porcine Model of Intrinsic Sphincter Deficiency. *J Urol.* 2016;196(3):934–942. Doi: 10.1016/j.juro.2016.04.099.
45. Almeida F.G., Nobre Y.T., Leite K.R., Bruschini H. Autologous transplantation of adult adipose derived stem cells into rabbit urethral wall. *Int Urogynecol J.* 2010;21(6):743–748. Doi: 10.1007/s00192-009-1090-8.

Поступила 24.01.2023

Принята в печать 16.08.2023*

Received 24.01.2023

Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

REGENERATIVE TECHNOLOGIES IN RECONSTRUCTIVE OPERATIONS ON THE URETHRA: A REVIEW. PART I

V.N. Pavlov¹, R.A. Kazikhinurov¹, A.A. Kazikhinurov¹, R.I. Guspanov², B.I. Shamsov¹, A.G. Vardikian¹, R.R. Kazikhinurov¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia; ²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: R.A. Kazikhinurov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology with the course Institute of Additional Professional Education Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia; e-mail: royuro@mail.ru

Reconstructive urology remains one of the most complex and dynamic sections of modern urology, where a large proportion of surgical interventions are performed on the urethra. The most

common causes of urethra stricture are iatrogenic damages, injuries and infections. Despite the successes achieved, reconstructive operations on the urethra (urethroplasty) remain one of the most difficult and unsolved urological problems. The use of regenerative technologies in medicine, in our opinion, is the most promising area that can improve the results of reconstructive interventions on the urethra by reducing the risk of fibrosis formation and stimulation of neoangiogenesis. The application of tissue engineering presents the possibility of creating organospecific transplants, which can have great potential in the case of augmentation and replacement urethroplasty. Biodegradable natural bioimplants are preferred. This review identifies limitations and challenges in reconstructive urology and discusses relevant advances in tissue engineering in urethra regeneration. The first part of the literature review presents data on the use of regenerative technologies in medicine, the potential of biomaterials and cell therapy in urethroplasty and discusses experimental models. However, a number of unresolved issues limit the application of these technologies to clinical practice, which requires further research in this direction.

Key words: urethra, regenerative medicine, tissue engineering, biomaterials, cell therapy, stromal vascular fraction, preclinical studies

The authors declare no conflict of interest. For citation: Pavlov V.N., Kazikhinurov R.A., Kazikhinurov A.A., Guspanov R.I., Shamsov B.I., Vardikian A.G., Kazikhinurov R.R. Regenerative technologies in reconstructive operations on the urethra: a review. Part I. *Urologia.* 2023;5:113–117. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.113-117>

Информация об авторах:

Павлов В.Н. – ректор, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО БГМУ, Уфа, Россия; e-mail: pavlov@bashgmu.ru

Казихинуров Р.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО БГМУ, Уфа, Россия; e-mail: royuro@mail.ru

Казихинуров А.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО БГМУ, Уфа, Россия; e-mail: alberturo@mail.ru

Гуспанов Р.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; e-mail: doctorren@mail.ru

Шамсов Б.И. – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО БГМУ, Уфа, Россия; e-mail: bedilshamsov@mail.ru

Вардикиан А.Г. – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО БГМУ, Уфа, Россия; e-mail: a@urologufa.ru

Казихинуров Р.Р. – ординатор кафедры онкологии с курсом онкологии и патологической анатомии БГМУ, Уфа, Россия; e-mail: raduro@mail.ru

Authors Information:

Pavlov V.N. – rector, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Urology with the course Institute of Additional Professional Education of BSMU, Ufa, Russia; e-mail: pavlov@bashgmu.ru

Kazikhinurov R.A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology with the course Institute of Additional Professional Education of BSMU, Ufa, Russia; e-mail: royuro@mail.ru

Kazikhinurov A.A. – MD, Professor of the Department of Urology with the course of the Institute of Additional Professional Education of BSMU, Ufa, Russia; e-mail: alberturo@mail.ru

Guspanov R.I. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology and Andrology of the Medical Faculty of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; e-mail: doctorren@mail.ru

Shamsov B.I. – postgraduate student of the Department of Urology with the course Institute of Additional Professional Education of BSMU, Ufa, Russia; e-mail: bedilshamsov@mail.ru

Vardikian A.G. – postgraduate student of the Department of Urology with the course Institute of Additional Professional Education of BSMU, Ufa, Russia; e-mail: a@urologufa.ru

Kazikhinurov R.R. – resident of the Department of Oncology with the course of Oncology and pathological anatomy of BSMU, Ufa, Russia; e-mail: raduro@mail.ru

С. А. Давлатбиев¹, Ш. П. Абдуллаев², Ш. Ю. Далгатов¹, М. Н. Шатохин^{1, 2},
Г. Г. Борисенко², О. В. Теодорович^{1, 2}

ОСОБЕННОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

¹ ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для связи: С. А. Давлатбиев — заведующий отделением эндоскопической урологии с дистанционной ударно-волновой литотрипсией ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия; e-mail: davlatbiev@yandex.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) — распространенное заболевание среди населения. МКБ и метаболический синдром тесно взаимосвязаны. Компоненты метаболического синдрома существенно повышают вероятность развития МКБ. В данной статье рассматриваются патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи.

Оперативное лечение МКБ у пациентов с избыточной массой тела представляет собой сложную задачу. Однако благодаря развитию эндоурологии и усовершенствованию хирургических навыков малоинвазивные методы лечения, такие как дистанционная ударно-волновая литотрипсия, трансуретральная контактная уретеролитотрипсия, перкутанная нефролитотрипсия и ретроградная интратанальная хирургия, стали основными подходами к лечению МКБ у пациентов с морбидным ожирением, заменив традиционные «открытые» вмешательства. Описаны особенности проведения хирургического лечения МКБ у пациентов с ожирением.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболический синдром, РИРХ, эндоурология, ДЛТ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Давлатбиев С.А., Абдуллаев Ш.П., Далгатов Ш.Ю., Шатохин М.Н., Борисенко Г.Г., Теодорович О.В. Особенности оперативного лечения мочекаменной болезни у пациентов с избыточной массой тела. Урология. 2023;5:118–124.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.118-124>

Введение. В современной урологии остаются актуальными вопросы мочекаменной болезни (МКБ) и методов оперативного лечения, особенно у пациентов с индексом массы тела ≥ 25 кг/м², что трактуется как избыточная масса тела и ожирение. Распространенность недуга, по мировым данным популяционных исследований, составляет 3,5–9,6% [1, 2]. В настоящее время исследователи все больше внимания обращают на модифицируемые факторы риска уrolитиаза, такие как метаболический синдром (МС), ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), распространенность которых в последние годы неуклонно растет [3]. Изучая МС, авторы отмечают его взаимосвязь с ожирением и МКБ [4–6].

Благодаря эволюции эндоурологии и совершенствованию хирургических навыков, основными методами лечения МКБ у пациентов с морбидным ожирением являются малоинвазивные хирургические вмешательства. К ним относятся дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДЛТ), трансуретральная контактная уретеролитотрипсия (КЛТ), перкутанная нефролитотомия (ПНЛ), ретроградная лазерная фибронефролитотрипсия и одномоментная комбинированная операция с антеградным и ретроградным доступами. Однако ни один из этих методов не исключает рецидива уrolитиаза. Это определяет актуальность усовершенствования существующих методов хирургического лечения пациентов с ожирением, страдающих уrolитиазом.

Продолжаются дискуссии о положении пациента с ожирением на операционном столе при ПНЛ. Каждое положение или позиция имеет ряд преимуществ и недостатков. Так,

например, в положении пациента на животе у оператора имеется большее пространство для манипуляций, а сами манипуляции сопряжены с меньшим риском повреждения внутренних органов. Недостатками данного положения являются риски анестезиологического пособия, к которым относятся циркуляторные, дыхательные и гемодинамические нарушения, и потребность в нескольких медицинских работниках в случае ретроградных манипуляций на мочевыводящих путях [7, 8].

К преимуществам положения пациента на спине относятся контроль за дыхательной и сердечно-сосудистой деятельностью, возможность ретроградного и антеградного доступов к чашечно-лоханочной системе (ЧЛС), эффект Бернулли, благодаря которому фрагменты конкремента отходят по amplatz-тубусу, отсутствие необходимости смены положения пациента на операционном столе. Все это обуславливает меньшую потребность в медицинском персонале, меньший профессиональный риск, связанный с перемещением пациента [9, 10].

Кроме того, в эндоурологии активно практикуют и комбинированный одномоментный доступ, антеградно и ретроградно, к конкрементам верхней трети мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента. Пациента на операционном столе укладывают в литотомическом положении Valdivia Galdakao, нижние конечности умеренно согнуты, а ипсилатеральная нижняя конечность находится несколько ниже другой, что обеспечивает смещение кишечника из области пункции и снижает риск его повреждения. Создается единое

поясничное и промежностное пространство, позволяющее выполнять одновременный антеградный и ретроградный эндоскопический доступ. Это в свою очередь увеличивает эффективность и безопасность минимально инвазивных манипуляций.

Метаболический синдром нельзя называть самостоятельным заболеванием, поскольку он является совокупностью отклонений, таких как ожирение, гипертония, повышенный уровень глюкозы и холестерина в крови, которые в значительной степени повышают риск развития сердечно-сосудистой патологии, СД2 и ряда других заболеваний. Диагноз МС устанавливают при наличии трех или более компонентов: абдоминальное ожирение — окружность талии более 94 см у мужчин и 80 см у женщин, артериальное давление выше 130/80 мм рт.ст., повышенный уровень холестерина в крови, повышенный уровень триглицеридов в крови, увеличение концентрации глюкозы в крови. О взаимосвязи МКБ и МС было доложено сравнительно недавно. Так, по результатам исследования NHANS III, проведенного в 2008 г., МКБ и МС имели тесную корреляцию [11]. А риск развития МКБ у пациентов, имеющих 4 и более компонентов МС, в 2 раза выше, по сравнению с пациентами не имеющими МС. Кроме того, показано, что каждый из компонентов МС изолированно коррелирует с наличием уролитиаза, а с увеличением числа признаков МС увеличивается и риск МКБ [11].

Распространенность МС среди населения довольно высока и продолжает неуклонно расти [5]. Обнаруживаемый уролитиаз у пациентов с МС связан с отложением мочевой кислоты. В основе лежат такие патофизиологические причины, как рН мочи <7, недостаточное потребление воды, высокая экскреция мочевой кислоты с мочой [12, 13]. Причем смещение кислотно-щелочного равновесия мочи считается самым значимым патогенетическим механизмом. Растворимость мочевой кислоты резко снижается в кислой среде мочи ($\text{pH} \leq 5,5$), что приводит к уролитиазу [14]. О данном факте было доложено еще около 40 лет назад, но о связи между низкой кислотностью мочи и МС стало известно сравнительно недавно. Согласно современным данным, доминирующую роль в повышении кислотности мочи и формировании мочекислых камней играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [15, 16].

Основными факторами, обуславливающими повышение рН мочи, считают нарушение экскреции иона аммония (NH_4^+) и избыточное выделение кислот (net acid excretion — NAE) [12]. Физиологически в поддержании кислотно-щелочного равновесия мочи участвуют буферные системы, в частности аммониевая буферная система. Когда почечные канальцы выделяют в избытке кислот аммиак (NH_3), они, вступая в реакцию с ионами водорода, образуют аммониевые ионы, нарушая кислотно-щелочной баланс мочи. Данное явление наблюдается у пациентов с МС [16, 17]. Связь между инсулинорезистентностью, кислотно-щелочным равновесием мочи и образованием ионов аммония в почечных канальцах установлена в исследовании с прямым измерением чувствительности тканей к инсулину (клемп-тест) у пациентов с уратным уролитиазом [15]. Результаты исследования подтверждена роль инсулинорезистентности в нарушении выделения ионов аммония, что приводит к повышению кислотности мочи [18, 19].

Однако у пациентов с МС встречается не только уратный уролитиаз. Чаще это конкременты, в состав которых входит оксалат кальция или его комбинация с мочевой кислотой. У пациентов с МС, моча которых имеют низкую рН и избыточно насыщена мочевой кислотой, формируются центры нуклеации, где отмечается эпитаксиальный рост кристаллов

кальция оксалата [20, 21]. Выявление корреляции между МКБ и МС стало фундаментом в развитии понимания этиологии, диагностики и терапии МКБ у пациентов с МС.

Оперативные пособия при МКБ у пациентов с ожирением. Лечение пациентов, коморбидных по МКБ и МС, — непростая задача ввиду высокой травматичности оперативного пособия. Имеется ряд проблем, с которыми сталкиваются пациенты, оперированные с использованием традиционных доступов: крупная послеоперационная рана приводит к интенсивной послеоперационной боли, увеличивается риск инфицирования, что может потребовать дополнительной лекарственной терапии, длительная реабилитация; мочевые затеки и послеоперационные грыжи в области вмешательства, что может потребовать дополнительной хирургической коррекции. Пациенты с избыточным весом более подвержены этим осложнениям из-за трудностей с доступом и управлением послеоперационным состоянием. Стоит отметить, что современные методы хирургического пособия у пациентов с МКБ: ДЛТ, КТЛ, ПНЛ, мини-ПНЛ, интраренальная хирургия с ретроградным доступом стали методами лечения первой линии МКБ, превзойдя открытые методы.

Отличаясь высокой эффективностью и неинвазивностью, ДЛТ широко применяется при лечении пациентов с МКБ [22]. К данному методу лечения особенно часто прибегают при наличии аномалий структуры почки, рецидивирующем уролитиазе (так как хирургическое пособие сопряжено с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений) и при резидуальных конкрементах [23]. Отдельно стоит отметить применение ДЛТ при конкрементах мочеточников ввиду сложности проведения процедуры. Проведение ДЛТ не рекомендовано при длительном (3–4 мес. и более) нахождении камня в мочеточнике, что сопряжено с развитием воспаления слизистой оболочки мочеточника. Использование ДЛТ затруднено у пациентов со сложными формами МКБ: уролитиаз единственной функционирующей почки, конкременты, обусловленные органическими нарушениями экскреторной функции почки [24]. Кроме того, ДЛТ малоэффективна у пациентов с нарушением уродинамики, с конкрементами высокой плотности, «вколоченными» камнями мочеточников, с острыми воспалительными процессами, с крупными или коралловидными конкрементами, поэтому данный метод лечения не может рассматриваться в режиме монотерапии [25].

Эффективность монолитотрипсии конкрементов мочеточника по сравнению с монолитотрипсией почки гораздо ниже, так как требует более высокоэнергетического воздействия и частых импульсов [26]. Для ДЛТ не существует строгих стандартов процедуры, в том числе по количеству ударов, ввиду влияния различных факторов: химического состава камня, его размеров, расположения и длительности его нахождения [27–30]. Выраженность периуретерита прямо пропорциональна времени нахождения конкремента в мочеточнике. Длительное стояние камня без тенденции к самоотхождению приводит к его адгезии к слизистой оболочке мочеточника. Такой камень сложнее поддается разрушению при ДЛТ, и дальнейшее отхождение его фрагментов резко затрудняется [31–34].

М. Ф. Трапезникова и соавт. [35] показали, что при нахождении конкремента в мочевыводящих путях в течение длительного времени использование ДЛТ не столь оправданно по сравнению с ретроградным доступом к конкременту. Проведение дополнительных сеансов не обеспечивает оптимальный результат, но увеличивает риск возможных осложнений и незапланированных манипуляций (установка нефростомического дренажа, стентов и катетеров мочеточ-

ника, а также выполнение уретероскопии ретроградным доступом) [35].

Применяемая ДЛТ имеет ряд осложнений. Их можно разделить на интраоперационные, обусловленные энергией ударно-волновых импульсов, и послеоперационные, вызванные отхождением камня [36]. Ударная волна оказывает повреждающее действие в месте приложения. Она разрывает вены, нарушает целостность клубочков, вызывает частичный некроз почечных канальцев. Из-за этого почти все пациенты, прошедшие процедуру, сталкиваются с умеренно выраженной макрогематурией. Среди отдаленных осложнений выделяют нефросклероз и АГ [37, 38]. Самым грозным осложнением ДЛТ является острый обструктивный пиелонефрит. По разным данным, встречается он в 2,7–16,4 % наблюдений [36, 39].

Показание к ДЛТ – размер камня до 2 см почти любой локализации, хотя есть методики дистанционного разрушения за несколько сеансов даже коралловидных камней. Противопоказания – активная фаза пиелонефрита, сужение мочеточника ниже камня, кисты почек, беременность. Техника ДЛТ может потребовать изменений у пациентов с ожирением. Во-первых, может возникнуть необходимость в укреплении стола, на котором будет проводиться ДЛТ. Стоит обратить внимание на объем подкожно-жировой клетчатки, так как ожирение часто сопровождается большим количеством жировой ткани в области поясницы и живота, что создает технические трудности при позиционировании пациента для ДЛТ и определении точного местоположения конкремента. Со стороны врача может потребоваться дополнительное усилие для достижения точности при сфокусированном воздействии на камень. Основным ограничением, однако, обычно является размер фокуса воздействия. Данный фактор коррелирует с увеличением толщины подкожно-жировой клетчатки больного и уровнем рентгенопозитивности конкремента [40]. У тучных пациентов, особенно при значительном объеме жировой ткани, размер фокуса воздействия устройства для ДЛТ нередко ограничен. Это может потребовать дополнительных настроек оборудования или использования более мощных по силе волн для достижения достаточной энергии фрагментации конкремента. В работе Thomas и соавт. [41] проведен анализ результатов применения ДЛТ у 81 пациента с массой тела от 130 до 180 кг. Для уменьшения расстояния до камня в некоторых случаях использовались компрессионные ремни, способствующие достижению результата в 68 % наблюдений, что сопоставимо с показателем для пациентов без ожирения. Olivi и соавт. [42], пролечив с помощью ДЛТ пациентов с ИМТ более 35 кг/м² и размером камня до 11 мм, эффект констатировали у 56,3 % больных, при этом в среднем потребовалось 1,67 сеанса ДЛТ. Другие авторы свидетельствуют об эффективности ДЛТ у 73 % у больных с морбидным ожирением и размером камней от 6 до 20 мм. Однако для достижения такого результата потребовалось несколько сеансов ДЛТ [43]. Delakas и соавт. [44] провели анализ 688 пациентов, перенесших ДЛТ по поводу камней в мочеточниках, чтобы определить независимые предикторы неудачи. У пациентов с ожирением был повышенный риск неудачи, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,067$). Затухание ударной волны при прохождении через жировую ткань, несомненно, оказывает влияние на эффективность фрагментации камня.

Особое внимание при ДЛТ следует уделять мониторингу дыхания и позиционированию пациента с избыточной массой тела. Важно обеспечить удобную позу пациента и учесть все ограничения. Кроме того, контроль за дыханием паци-

ента особенно важен во время процедуры, чтобы избежать движения камня или сдвига позиции фокуса.

Пациенты с ожирением могут потребовать более интенсивного обезболивания во время процедуры ДЛТ для обеспечения достаточного контроля боли.

В связи с этим, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015), в настоящее время основным методом оперативного лечения нефролитиаза у данной категории больных считается чрескожная (перкутанная) нефролитотрипсия [45].

Трансуретральная уретеролитотрипсия широко используется в лечении камней мочеточника. Одним из показаний к данному виду оперативного вмешательства является отсутствие эффекта от трех сеансов ДЛТ камня мочеточника одной локализации. Модернизация техники в эндоурологии способствует появлению новых методов и подходов к лечению конкрементов мочеточников, снижает время операции и риски возможных осложнений [46]. В настоящее время в распоряжении хирургов имеется несколько видов литотрипторов, используемых при КТЛ: пневматические, ультразвуковые, электрогидравлические, лазерные и электрокинетические [47]. Эффективность КЛТ при конкрементах менее 1 см проксимального отдела мочеточника составляет 80 %, при размерах более 1 см – 79 % [48]. Применение современных ригидных уретероскопов малого калибра и внедрение фибро-уретероскопической техники увеличило эффективность КЛТ до 97,9 % при конкрементах аналогичной локализации. По мнению научного сообщества, КЛТ эффективна в лечении конкрементов мочеточника вне зависимости от плотности камня [48, 49]. Сегодня эндоскопические трансуретральные вмешательства более предпочтительны, чем традиционные открытые методы лечения. К преимуществам относят отсутствие повреждения мягких тканей, меньший риск инфекционно-воспалительных заболеваний, исключение формирования мочеточниковых свищей и послеоперационных грыж [49]. Также эндоскопические трансуретральные вмешательства подразумевают возможность повторного использования, что обеспечивает их преимущество по сравнению с открытыми методами [50].

Проведение трансуретральной уретеролитотрипсии у пациентов с ожирением характеризуется следующими особенностями:

1. Визуализация и доступ к камню: у пациентов с ожирением может быть ограничен доступ к камню из-за избыточной жировой ткани вокруг мочеиспускательного канала. Врачу могут потребоваться повышенное внимание и технические навыки для обеспечения хорошей визуализации и доступа к камню.
2. Обезболивание: пациенты с ожирением нередко требуют более интенсивного обезболивания высокими дозами анестетиков, чтобы обеспечить полноценный контроль боли во время процедуры. Индивидуализация методов обезболивания и учет особенностей пациента важны для успешного выполнения трансуретральных вмешательств.
3. Риск осложнений: ожирение может быть связано с повышенным риском осложнений при трансуретральной уретеролитотрипсии, включая повреждение соседних тканей или органов. Необходимо тщательно оценивать анатомические особенности пациента и принимать меры для минимизации риска.

Родоначальником чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) является Y. Yoodwin, который в 1953 г. предложил использование трансперкутанной эндоскопической техники в лечении МКБ. ЧПНС по сути дела является первым этапом ПНЛ [51]. ЧПНС широко используется в

урологической практике. Метод заключается в создании антеградного доступа к ЧЛС под ультразвуковым и рентгеновским контролем. ЧПНС хорошо изучена. Опубликовано много работ об анатомических особенностях пункционного хода, методах пункции и их модификациях [52]. Предложены различные нефростомические наборы [53, 54].

Проведение перкутанных эндоскопических операций у пациентов с избыточной массой тела имеет свои особенности. При выраженной подкожно-жировой клетчатке у пациентов с морбидным ожирением длины стандартных инструментов, используемых при ПНЛ, может оказаться недостаточно для достижения камня. J. W. Segura описал технику разреза кожи и жира, вплоть до мышечной фасции, чтобы получить дополнительную длину, необходимую для эффективной литотрипсии [55]. J. G. Giblin и соавт. [56] сообщили об использовании длинной оболочки Amplatz в сочетании с гинекологическим лапароскопом 30FG, который имеет рабочую длину 27 см, для удаления камней у пациентов с избыточной массой тела. А. Г. Мартов и соавт. [45] отметили, что при выполнении чрескожных операций на животе практически всегда имеет место более глубокое расположение кожного, что резко ограничивает подвижность нефроскопа, эндовизуализацию внутрипочечных структур и может сопровождаться миграцией кожного вглубь пункционного канала — в подкожно-жировую клетчатку.

Предложен ряд перкутанных эндоскопических доступов в почку, которые формируются через поясничную область [57]:

- доступ через паренхиму через нижнюю либо среднюю чашечку почки;
- доступ непосредственно на конкремент в отсутствие расширения ЧЛС;
- доступ непосредственно на лоханку (некоторые специалисты считают, что необходимо создавать доступ на лоханку с целью исключения повреждения паренхимы). Однако данный доступ сопряжен с риском повреждения крупных сосудов и как следствие — с выраженным кровотечением. Также стоит отметить нестабильность положения нефростомического дренажа, о чем заявляют многие авторы [58, 59].
- межреберный доступ (между 11-м и 12-м ребрами) на верхнюю группу чашечек — при выполнении данного доступа имеется высокий риск повреждения плеврального синуса.

В редких случаях для полной санации ЧЛС от конкрементов и их фрагментов необходимо выполнение межреберного доступа для доступа к верхним группам чашечек. С целью снижения вероятности повреждения плеврального синуса при пункции верхних групп чашечек некоторые авторы предложили технику, при которой проводится смещение почки книзу с помощью пункционной иглы либо Amplatz-тубуса, предварительно установленного через среднюю группу чашечек [60]. Такой подход целесообразен при коралловидном нефролитиазе, так как предполагает формирование дополнительного доступа.

Перечень противопоказаний к проведению чрескожной нефролитотрипсии (ЧНЛТ) невелик. Одни авторы вообще не видят абсолютных противопоказаний к проведению ЧНЛТ, другие считают абсолютными противопоказаниями коагулопатии. В ряде работ указываются такие противопоказания к ЧНЛТ, как узкие шейки чашечек, наличие интратанальной обструкции, недавно перенесенные операции в забрюшинном пространстве, протяженные стриктуры мочеточника, высокое отхождение мочеточника, наличие добавочного сосуда, нефроптоз и другие [61].

Чрескожная пункционная нефролитотрипсия, являясь высокоспецифичным и малоинвазивным методом лечения

больных с избыточной массой тела, имеет ряд специфических осложнений. Осложнения зависят от размера и количества камней, их локализации, длительности нахождения в одном месте, воспалительных процессов или инфекции мочевыводящих путей, анатомических особенностей мочевыводящих путей, ангиоархитектоники сосудистой системы почки, технической оснащенности операционного блока.

Наиболее грозным осложнением во время операции чрескожной пункционной нефролитотрипсии считается почечное кровотечение и перфорация почечной лоханки. Среди послеоперационных осложнений выделяют активизацию инфекции мочевыводящей системы, отхождение нефростомического дренажа, затек мочи в паранефральное пространство и формирование стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента [62–64].

Одним из способов минимизации травмирующего влияния на внутрипочечные сосудистые структуры, приводящего к развитию кровотечений, как интраоперационно, так и в раннем послеоперационном периоде, является уменьшение размера нефростомического хода за счет миниатюризации инструмента. Использование нефроскопических тубусов диаметром менее 18 Ch для осуществления перкутанной нефролитотрипсии сегодня рассматривается как процедура с минимальным воздействием на организм или, как ее называют в некоторых источниках, «мини-ПЕРК» [65].

В современной литературе описаны успешные результаты применения чрескожной пункционной нефролитотрипсии и удаления конкрементов миниперкутанным доступом, опубликованы сообщения о выполнении ЧНЛТ без последующего дренирования почки (tubeless) [66, 67].

Чрескожная пункционная нефролитотрипсия является чрезвычайно эффективным методом оперативного лечения пациентов с избыточной массой тела и может служить альтернативным подходом при невозможности удаления камня мочевыводящих путей методом дистанционной ударно-волновой литотрипсии или трансуретральной контактной уретеролитотрипсии. При определенных показаниях — размер конкремента более 2,5 см — ЧНЛТ может применяться как метод первой линии оперативного лечения МКБ у тучных больных.

Ретроградная интратанальная хирургия

Ретроградная интратанальная хирургия (РИРХ) — в последние годы активно развивающееся направление эндоскопического лечения МКБ, на сегодняшний день завоевала лидирующие позиции в лечении камней ЧЛС. Данное направление рекомендовано как основная методика хирургического лечения камней почек размером до 2 см. Ретроградная интратанальная хирургия не имеет специфических противопоказаний за исключением активного воспалительного процесса мочевыводящей системы и при необходимости может быть применена у пациентов с различными нарушениями свертывающей системы крови. Эволюция новых технологий привела к миниатюризации эндоскопического оборудования и улучшению визуализации, что позволило расширить показания к выполнению РИРХ. Внедрение в клиническую практику фиброуретероскопов, а также лазерного литотриптера способствовало новому этапу развития РИРХ. Работа фиброуретероскопом в верхних мочевыводящих путях сопряжена с рисками. Из-за анатомических особенностей и технических ограничений при проведении инструмента возможно повреждение стенки мочеточника [68]. Для преодоления подобных технических трудностей был разработан специальный моче-

точниковый кожух. Благодаря ему обеспечивается постоянный трансуретральный доступ в верхние мочевыводящие пути. Использование кожуха снижает риск как интра-, так и послеоперационных осложнений, способствует атравматичной экстракции камней и их фрагментов, не допускает избыточного внутрилоханочного давления, что в свою очередь снижает риск инфекционно-воспалительных осложнений.

Актуальными остаются вопросы снижения инвазивности оперативного пособия у пациентов с ожирением и с высокими показателями литогенной нагрузки. Сегодня эффективность хирургического вмешательства возрастает, а вероятность осложнений снижается. Все это возможно благодаря модернизации эндоурологического инструментария — появлению гибких уретерореноскопов, мочеточниковых кожухов, лазерных литотриптеров, что способствует распространению РИРХ в урологической практике малоинвазивного лечения пациентов с нефролитиазом. Техника выполнения РИРХ атравматична, наличие кожуха способствует адекватному интраоперационному дренированию ирригационной жидкости, что обеспечивает полноценное и безопасное удаление конкрементов мочевыводящих путей.

В исследовании Basatas и соавт. была проведена оценка интра- и послеоперационных осложнений РИРХ у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м², по сравнению с пациентами ИМТ которых был <35 кг/м². По результатам исследования статистически значимые отличия были выявлены в отношении частоты послеоперационных осложнений, общей частоты осложнений, среднего времени операции и продолжительности пребывания в стационаре. Авторы подчеркивают эффективность РИРХ у пациентов с ожирением, однако отмечают более высокий риск послеоперационных осложнений, особенно инфекционных [69].

В другом исследовании Selmi и соавт. авторы также продемонстрировали эффективность РИРХ у пациентов с конкрементами почек при различном ИМТ, где в том числе были пациенты с ожирением. SFR (stone free rate — «частота отсутствия камней») после проведения РИРХ была одинаковой во всех изученных группах [70].

Andreoni и соавт. представили свой опыт лечения 8 пациентов с ИМТ от 45 до 65 кг/м² и камнями в почках или мочеточниках среднего размера 11 мм [71]. Показатель излечения от камней составил 70% без серьезных осложнений. Dash и соавт. не обнаружили существенной разницы в показателях успешного очищения от камней между пациентами с ожирением и пациентами без ожирения [72].

РИРХ представляет собой хороший вариант лечения МКБ у пациентов с ожирением, особенно в тех случаях, когда ДЛТ безрезультатна. В то же время не вызывает сомнений, что для удаления камней больших размеров потребуются больше времени, а длительная анестезия не в интересах пациента, особенно если имеются сопутствующие заболевания или проблемы с вентиляцией. При наличии противопоказаний к ДЛТ и ЧНЛТ (ожирение, коагулопатия и др.), РИРХ является методом выбора. Безусловным преимуществом РИРХ также является использование естественных мочевыводящих путей для доступа к камню, что снижает инвазивность вмешательства и риски развития серьезных осложнений.

Таким образом, можно отметить, что вопрос лечения нефролитиаза у пациентов с ожирением представляет собой актуальную задачу в эндоскопической урологии. Несмотря на достигнутые успехи, этот аспект требует дальнейшей разработки как в тактическом, так и в техническом плане. Улучшение результатов оперативного лечения в этой категории пациентов может существенно повысить эффектив-

ность и безопасность терапии, что в свою очередь улучшит качество жизни пациентов и снизит риски осложнений. Дальнейшие исследования и разработки в этой области могут значительно способствовать развитию методов лечения нефролитиаза и оптимизации ухода за пациентами с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.A., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., Nikushina A.A., & Shaderkina V.A. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005–2016). *Experimental and Clinical Urology*. 2018;4:4–14. Russian (Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просьянников М.А., Голованов С.А., Казаченко А.В., Никушина А.А., & Шадеркина В.А. (2018). Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы). *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;4:4–14).
2. Sorokin I., Mamoulakis C., Miyazawa K., Rodgers A., Talati J., Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol*. 2017;35(9):1301–1320. Doi:10.1007/s00345-017-2008-6
3. Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Drozheva V.V. Body mass index and chemical composition of urinary stones. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;4:94–99. Russian (Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожева В.В. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;4:94–99).
4. Gadzhiev N.K., Malkhasyan V.A., Mazurenko D.A., Guseinov M.A., & Tagirov N.S. (2018). Urolithiasis and metabolic syndrome. *Pathophysiology of stone formation. Experimental and clinical urology*. 2018;1:66–75. Russian (Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Гусейнов М.А., & Тагиров Н.С. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. *Патофизиология камнеобразования. Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;1:66–75).
5. Gusakova D.A., Kalinchenko S.A., Kamalov A.A., Tishova S.A. Risk factors for urolithiasis in patients with metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Urology*. 2013;2:61–64. Russian (Гусакова Д.А., Калинин С.А., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Факторы риска развития мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;2:61–64).
6. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol*. 2014;27(3):241–245. Doi:10.1007/s40620-013-0034-z
7. Fan D, Song L, Xie D, et al. A comparison of supracostal and infracostal access approaches in treating renal and upper ureteral stones using MPCNL with the aid of a patented system. *BMC Urol*. 2015;15(1):102. Doi:10.1186/s12894-015-0097-3
8. Autorino R, Giannarini G. Prone or Supine: Is This the Question? *Eur Urol*. 2008;54(6):1216–1218. Doi:10.1016/j.eururo.2008.08.069
9. Miano R, Scoffone C, De Nunzio C, et al. Position: Prone or Supine Is the Issue of Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol*. 2010;24(6):931–938. Doi:10.1089/end.2009.0571
10. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM, et al. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous anterograde and retrograde endourological access. *BJU Int*. 2007;100(1):233–236. Doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06960.x
11. West B, Luke A, Durazo-Arvizu R.A., Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic Syndrome and Self-Reported History of Kidney Stones: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):741–747. Doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.030
12. Sakhaee K, Maalouf N.M., Sinnott B. Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1847–1860. Doi:10.1210/jc.2011-3492
13. Maalouf N.M., Cameron M.A., Moe O.W., Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(2):181–189. doi:10.1097/00041552-200403000-00006
14. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe O.W., Pak C.Y.C. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2002;62(3):971–979. Doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00508.x
15. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan A.V., Moe O.W., Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*. 2004;65(2):386–392. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x
16. Maalouf N.M., Cameron M.A., Moe O.W., Adams-Huet B, Sakhaee K. Low Urine pH: A Novel Feature of the Metabolic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):883–888. doi:10.2215/CJN.00670207
17. Weiner I.D., Verlander J.W. Ammonia Transporters and Their Role in Acid-Base Balance. *Physiol Rev*. 2017;97(2):465–494. Doi:10.1152/

18. Li H. Role of insulin resistance in uric acid nephrolithiasis. *World J Nephrol.* 2014;3(4):237. Doi:10.5527/wjn.v3.i4.237
19. Spivackow F.R., Del Valle E.E., Lores E., Rey P.G. Kidney stones: Composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Medicina (B Aires).* 2016;76(6):343-348. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959841>
20. Taylor E.N. Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones. *JAMA.* 2005;293(4):455. Doi:10.1001/jama.293.4.455
21. Hamm L.L., Hering-Smith K.S. Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(4):885-893. Doi:10.1016/S0889-8529(02)00031-2
22. Neumark A.I., Gameeva E.V., Korotkikh P.G. Results of remote lithotripsy in patients with urolithiasis depending on methods of shock wave generation. *Urologiia.* 2007;2:3-9 Russian (Неймарк А.И., Гамеева Е.В., Коротких П.Г. Результаты дистанционной литотрипсии у больных мочекаменной болезнью в зависимости от способов генерации ударной волны. *Урология.* 2007;2:3-9).
23. Trapeznikova M.F., Dutov B.B. Extracorporeal shockwave lithotripsy in the treatment of urolithiasis of dystopian kidneys. *Urologiia.* 2006;2:3-6. Russian (Трапезникова М.Ф., Дутов В.В. Дистанционная ударноволновая литотрипсия в лечении уролитиаза дистопированных почек. *Урология.* 2006;2:3-6).
24. Pavlov D.A., Antonenko I.V., Chibisov A.A. Efficiency of endoscopic treatment of ureteral concretions in conditions. First Russian Congress on Endourology; Mater.; June 4-6, 2008, Moscow 2008:26-227. Russian (Павлов Д.А., Антоненко И.В., Чибисов А.А. Эффективность эндоскопического лечения конкрементов мочеточников в условиях. Первый Российский конгресс по эндоурологии; матер.; 4-6 июня 2008, Москва 2008:26-227).
25. Morozov A.B. Operative approaches to interventions on the kidney, adrenal gland, upper and middle third of the ureter. *Urologiia.* 2002;3:16-20. Russian (Морозов А.В. Оперативные доступы при вмешательствах на почке, надпочечнике, верхней и средней трети мочеточника. *Урология.* 2002;3:16-20).
26. Mathes G.L., Mathes L.T. High-Energy v Low-Energy Shockwave Lithotripsy in Treatment of Ureteral Calculi. *J Endourol.* 1997;11(5):319-321. Doi:10.1089/end.1997.11.319
27. Sur R.L., Shore N., L'Esperance J., et al. Silodosin to Facilitate Passage of Ureteral Stones: A Multi-institutional, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial. *Eur Urol.* 2015;67(5):959-964. Doi:10.1016/j.eururo.2014.10.049
28. Garg S., Mandal A.K., Singh S.K., et al. Ureteroscopic Laser Lithotripsy versus Ballistic Lithotripsy for Treatment of Ureteric Stones: A Prospective Comparative Study. *Urol Int.* 2009;82(3):341-345. Doi:10.1159/000209369
29. Hardy L.A., Wilson C.R., Irby P.B., Fried N.M. Thulium fiber laser lithotripsy in an in vitro ureter model. *J Biomed Opt.* 2014;19(12):128001. Doi:10.1117/1.JBO.19.12.128001
30. Seitz C., Liatsikos E., Porpiglia F., Tiselius H.-G., Zwergel U. Medical Therapy to Facilitate the Passage of Stones: What Is the Evidence? *Eur Urol.* 2009;56(3):455-471. Doi:10.1016/j.eururo.2009.06.012
31. Zhang H., Hong T. yu, Li G., et al. Comparison of the Efficacy of Ultra-Mini PCNL, Flexible Ureteroscopy, and Shock Wave Lithotripsy on the Treatment of 1-2 cm Lower Pole Renal Calculi. *Urol Int.* 2019;102(2):153-159. Doi:10.1159/000493508
32. Gunlusoy B., Degirmenci T., Arslan M., et al. Bilateral Single-Session Ureteroscopy with Pneumatic Lithotripsy for Bilateral Ureter Stones: Feasible and Safe. *Urol Int.* 2008;81(2):202-205. Doi:10.1159/000144061
33. Pradère B., Doizi S., Proietti S., Brachlow J., Traxer O. Evaluation of Guidelines for Surgical Management of Urolithiasis. *J Urol.* 2018;199(5):1267-1271. Doi:10.1016/j.juro.2017.11.111
34. Khairy-Salem H., El Ghoneimy M., El Atebi M. Semirigid Ureteroscopy in Management of Large Proximal Ureteral Calculi: Is There Still a Role in Developing Countries? *Urology.* 2011;77(5):1064-1068. Doi:10.1016/j.urology.2010.08.067
35. Trapeznikova M.F., Dutov B.B. et al. Factors determining the effectiveness of ureterolithotripsy. Sb. Topical issues of diagnosis and treatment of urological diseases. Barnaul, 2007:121-122. Russian (Трапезникова М.Ф., Дутов В.В. и соавт. Факторы, определяющие результативность уретеролитотрипсии. Сб. Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний. Барнаул, 2007:121-122.)
36. Streltsova O.S., Grebenkin E.V. Modern methods of prevention of infectious and inflammatory complications of contact and remote lithotripsy. *Experimental and Clinical Urology.* 2019;3:118-125. Russian (Стрельцова О.С., Гребенкин Е.В. Современные методы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений контактной и дистанционной литотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;3:118-125).
37. McAtter J.A., Evan A.P. The Acute and Long-Term Adverse Effects of Shock Wave Lithotripsy. *Semin Nephrol.* 2008;28(2):200-213. doi:10.1016/j.semnephrol.2008.01.003
38. Rossolovsky A.N., Chekhonatskaya M.L., Zakharova N.B., Berezinets O.L., Emelyanova N.V. Dynamic evaluation condition of renal parenchyma in patients after external shock wave lithotripsy of kidney stones. *Her urol.* 2014;(2):3-14. Doi:10.21886/2308-6424-2014-0-2-3-14
39. Kuznetsova G.V. Distantionnaya percussivno-volnovaya litotripsiya kakhelachek nauk stones: Dissertation of the Candidate of Medical Sciences. M., 2003:109. Russian (Кузнецова Г.В. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия камней чашечек почек: дисс. кандидата мед. наук. М., 2003:109).
40. Hammad F.T., Balakrishnan A. The Effect of Fat and Nonfat Components of the Skin-to-Stone Distance on Shockwave Lithotripsy Outcome. *J Endourol.* 2010;24(11):1825-1829. doi:10.1089/end.2009.0685
41. Thomas R., Cass A.S. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Morbidly Obese Patients. *J Urol.* 1993;150(1):30-32. doi:10.1016/S0022-5347(17)35389-2
42. Olivi B., Védrine N., Costilles T., Boiteux J.-P., Guy L. Lithotripsy extracorporelle et obésité avec un IMC supérieur à 35. *Progrès en Urol.* 2011;21(4):254-259. doi:10.1016/j.purol.2010.11.005
43. Muñoz R.D., Tirolen P.P., Belhamou S., et al. [Treatment of reno-ureteral lithiasis with ESWL in obese patients. Apropos of 150 patients]. *Arch Esp Urol.* 2003;56(8):933-938. Doi:14639849
44. Delakas D., Karyotis I., Daskalopoulos G., Lianos E., Mavromanolakis E. Independent Predictors of Failure of Shockwave Lithotripsy for Ureteral Stones Employing a Second-Generation Lithotripter. *J Endourol.* 2003;17(4):201-205. doi:10.1089/089277903765444302
45. Martov A.G., Dutov S.V., Andronov A.S., Kilchukov Z.I., Tahaev R.A. New opportunities for endoscopic treatment of renal and ureteral stones in patients with obesity. *Urologiia.* 2015;4:55-63 Russian (Мартов А.Г., Дутов С.В., Андронов А.С., Кильчук З.И., Тахаев Р.А. Новые возможности эндоскопического лечения камней почек и мочеточников у пациентов с ожирением. *Урология.* 2015;4:55-63).
46. Rogachikov B.B., Kudryashov A.V., Brooke J.F., Ignatiev D.N. Percutaneous nephrolithotripsy: a comparison of standard and minimally invasive technologies. *Experimental and Clinical Urology.* 2019;2:60-69. Russian (Рогачиков В.В., Кудряшов А.В., Брук Ю.Ф., Игнатиев Д.Н. Перкутанная нефролитотрипсия: сравнение стандартных и минимально инвазивных технологий. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;2:60-69).
47. Orlov I.N. Choice of contact lithotripsy method for ureteral stones. Dissertation work // Candidate of medical sciences. Rostov-on-Don 2016. Russian (Орлов И.Н. Выбор метода контактной литотрипсии при камнях мочеточника. Диссертационная работа // канд. мед. наук. Ростов-на-Дону 2016.)
48. Preminger G.M., Tiselius H.-G., Assimos D.G., et al. Guideline for the Management of Ureteral Calculi. *J Urol.* 2007;178(6):2418-2434. Doi:10.1016/j.juro.2007.09.107
49. Kogan M.I., Belousov I.I., Yassine A.M. Efficiency of contact ureterolithotripsy in treatment of proximal ureteral large stones. *Her Urol.* 2019;7(1):12-25. Doi:10.21886/2308-6424-2019-7-1-12-25
50. Neymark A.I., Nugumanov R.M. New methods and tools. *Kazan Medical Journal.* 2009;90(1):125-127. Russian (Неймарк А.И., Нугуманов Р.М. Новые методы и инструменты. *Казанский медицинский журнал.* 2009;90(1):125-127).
51. Limb J., Bellman G.C. Tubeless percutaneous renal surgery: review of first 112 patients. *Urology.* 2002;59(4):527-531. doi:10.1016/S0090-4295(01)01627-2
52. Rogachikov V.V., Nesterov S.N., Ilchenko D.N., Tevlin K.P., Kudryashev A.V. Percutaneous nephrolitholapaxy: past, present, future... *Experimental and Clinical Urology.* 2016;2:58-66 Russian (Рогачиков В.В., Нестеров С.Н., Ильченко Д.Н., Тевлин К.П., Кудряшев А.В. Перкутанная нефролитотомия: прошлое, настоящее, будущее... *Экспериментальная и клиническая урология.* 2016;2:58-66).
53. Agrawal M., Agrawal M. Tubeless percutaneous nephrolithotomy. *Indian J Urol.* 2010;26(1):16. Doi:10.4103/0970-1591.60438
54. Dagli M., Ramchandani P. Percutaneous Nephrostomy: Technical Aspects and Indications. *Semin Intervent Radiol.* 2011;28(04):424-437. Doi:10.1055/s-0031-1296085
55. Segura J.W. Role of percutaneous procedures in the management of renal calculi. *Urol Clin North Am.* 1990;17(1):207-216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2407016>
56. Giblin J.G., Lossef S., Pahira J.J. A modification of standard percutaneous nephrolithotripsy technique for the morbidly obese patient. *Urology.* 1995;46(4):491-493. Doi:10.1016/S0090-4295(99)80260-X
57. Mazurenko D.A., Bernikov E.V., Kadyrov Z.A., Zhivov A.V., Abdullin A.I., Nersisyan L.A. Percutaneous nephrolithotomy in the treatment of large and coral kidney stones. *Bulletin of Urology.* 2015;2: 21-23

Russian (Мазуренко Д.А., Берников Е.В., Казыров З.А., Живов А.В., Абдуллин И.И., Нерсисян Л.А. Перкутанная нефролитотомия в лечении крупных и коралловидных камней почек. Вестник урологии. 2015;2: 21-23).

58. Ko R., Soucy F., Densholt J.D., Razvi H. Percutaneous nephrolithotomy made easier: a practical guide, tips and tricks. BJU Int. 2008;101(5):535-539. Doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07259.x
59. Marcovich R., Smith A.D. Percutaneous renal access: tips and tricks. BJU Int. 2005;95(s2):78-84. Doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05205.x
60. Lezrek M., Bazine K., Ammani A., et al. Needle Renal Displacement Technique for the Percutaneous Approach to the Superior Calyx. J Endourol. 2011;25(11):1723-1726. Doi:10.1089/end.2010.0721
61. Teodorovich O.V., Borisenko G.G., Shatokhin M.N., Davlatbiyev S.A., Naryshkin S.A., Dalgatov Sh.Y. Endoscopic surgical treatment of patients with urolithiasis with excessive body weight. Urologia. 2014;3:59-62. Russian (Теодорович О.В., Борисенко Г.Г., Шатохин М.Н., Давлатбиев С.А., Нарышкин С.А., Далгатов Ш.Ю. Эндоскопическое оперативное лечение больных мочекаменной болезнью с избыточной массой тела. Урология. 2014;3:59-62)
62. Sun X., Xia S., Lu J., Liu H., Han B., Li W. Treatment of Large Impacted Proximal Ureteral Stones: Randomized Comparison of Percutaneous Antegrade Ureterolithotripsy versus Retrograde Ureterolithotripsy. J Endourol. 2008;22(5):913-918. Doi:10.1089/end.2007.0230
63. Juan Y.-S., Shen J.-T., Li C.-C., et al. Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy and Ureteroscopic Lithotripsy in the Management of Impacted, Large, Proximal Ureteral Stones. Kaohsiung J Med Sci. 2008;24(4):204-209. Doi:10.1016/S1607-551X(08)70118-9
64. Michel M.S., Trojan L., Rassweiler J.J. Complications in Percutaneous Nephrolithotomy. Eur Urol. 2007;51(4):899-906. Doi:10.1016/j.eururo.2006.10.020
65. Merinov D.S., Pavlov D.A., Fatikhov R.R. et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy. Experimental and Clinical Urology. 2013;3:94-99. Russian (Мерин Д.С., Павлов Д.А., Фатихов Р.Р. и соавторы. Минимально-инвазивная перкутанная нефролитотрипсия. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;3:94-99).
66. Yun S. I.L., Lee Y.H., Kim J.S., Cho S.R., Kim B.S., Kwon J.B. Comparative Study between Standard and Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. Korean J Urol. 2012;53(11):785. Doi:10.4111/kju.2012.53.11.785.
67. Ali M.I., Saha P.K., Chowdhury S.A., et al. Outcomes of Percutaneous Nephrolithotomy with or without Nephrostomy Tube: A Comparative Study. J Biosci Med. 2019;07(03):52-60. Doi:10.4236/jbm.2019.73006
68. Bapat S., Mahajan P., Padhye A., Bhawe A., Sovani Y., Kishirsagar Y. Is stenting required before retrograde intrarenal surgery with access sheath. Indian J Urol. 2009;25(3):326. Doi:10.4103/0970-1591.56185.
69. Basatac C., Özman O., Çakır H., et al. Retrograde Intrarenal Surgery Is a Safe Procedure in Severe Obese Patients: Is It Reality or Prediction? A Propensity Score-Matching Analysis from RIRS Study Group. J Endourol. 2022;36(7):891-897. Doi:10.1089/end.2021.0887
70. Selmi V., Sari S., Cakici M.C., Ozdemir H., Kartal I.G., Imamoglu M.A. Association of body mass index with the outcomes of retrograde intrarenal surgery. Yeni Üroloji Dergisi. 2021; 16(2):124-130
71. Andreoni C., Afane J., Obweny E., Clayman R.V. Flexible Ureteroscopic Lithotripsy: First-Line Therapy for Proximal Ureteral and Renal Calculi in the Morbidly Obese and Superobese Patient. J Endourol. 2001;15(5):493-498. Doi:10.1089/089277901750299285
72. Dash A., Schuster T.G., Hollenbeck B.K., Faerber G.J., Wolf J.S. Ureteroscopic treatment of renal calculi in morbidly obese patients: a stone-matched comparison. Urology. 2002;60(3):393-397. Doi:10.1016/S0090-4295(02)01776-4

Поступила 14.06.2023

Принята в печать 16.08.2023

Received 14.06.2023

Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

SPECIFIC FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF UROLITHIASIS IN OVERWEIGHT PATIENTS

S.A. Davlatbiyev¹, Sh.P. Abdullaev², Sh.Yu. Dalgatov^{1,2}, M.N. Shatokhin^{1,2}, G.G. Borisenko², O.V. Teodorovich^{1,2}

¹Private Clinical Hospital "Russian Railways - Medicine", Moscow, Russia; ²FGBOU DPO RMANPO, Moscow, Russia

Corresponding author: Davlatbiyev S.A. — Head of the Department of Endoscopic Urology with Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy, Private Clinical Hospital "Russian Railways - Medicine", Moscow, Russia; E-mail: davlatbiyev@yandex.ru

Urolithiasis is a common disease in the population. There is a strong association between urinary stone disease and metabolic syndrome. Components of metabolic syndrome significantly increase the likelihood of developing urolithiasis. The pathophysiologic mechanisms underlying this relationship are reviewed in the article.

The surgical treatment of urolithiasis in overweight patients is challenging. However, due to the development of endourology and improved surgical skills, minimally invasive procedures such as extracorporeal shock-wave lithotripsy, retrograde ureteroscopy, percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery have become the main interventions for the treatment of urolithiasis in morbidly obese patients, replacing traditional «open» procedures. The specific features of surgical treatment of urolithiasis in obese patients are described.

Key words: urolithiasis, metabolic syndrome, RIRS, endourology, ESWL

Authors declare no conflict of interests. For citation: Davlatbiyev S.A., Abdullaev Sh.P., Dalgatov Sh.Yu., Shatokhin M.N., Borisenko G.G., Teodorovich O.V. Specific features of surgical treatment of urolithiasis in overweight patients. Urologia. 2023;5:118-124.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.5.118-124>

Информация об авторах:

Давлатбиев С.А. — заведующий отделением эндоскопической урологии с дистанционной ударно-волновой литотрипсией ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия; e-mail: davlatbiyev@yandex.ru

Абдуллаев Ш.П. — аспирант кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия; e-mail: luon@mail.ru

Далгатов Ш.Ю. — врач-уролог, ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия; e-mail: dalgatovuro@mail.ru

Шатохин М.Н. — д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия; e-mail: sh.77@mail.ru

Борисенко Г.Г. — к.м.н., доцент, доцент кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия; e-mail: gborisenko-doc@mail.ru

Теодорович О.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия; e-mail: teoclinic@gmail.com

Author information:

Davlatbiyev S.A. — Head of the Department of Endoscopic Urology with Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy, Private Clinical Hospital "Russian Railways - Medicine", Moscow, Russia; e-mail: davlatbiyev@yandex.ru

Abdullaev Sh.P. — Ph.D. student at the Department of Endoscopic Urology of FGBOU DPO RMANPO, Moscow, Russia; e-mail: luon@mail.ru

Dalgatov S.U. — urologist, Private Clinical Hospital "Russian Railways - Medicine", Moscow, Russia; E-mail: dalgatovuro@mail.ru

Shatokhin M.N. — Ph.D., MD, Professor, Professor at the Department of Endoscopic Urology, FGBOU DPO RMANPO, Moscow, Russia; e-mail: sh.77@mail.ru

Borisenko G.G. — Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Endoscopic Urology, FGBOU DPO RMANPO, Moscow, Russia; e-mail: gborisenko-doc@mail.ru

Teodorovich O.V. — Ph.D., MD, Professor, Head of the Department of Endoscopic Urology of FGBOU DPO RMANPO, Moscow, Russia; e-mail: teoclinic@gmail.com

ПОДПИСКА

УРОЛОГИЯ

www.bionika-media.ru

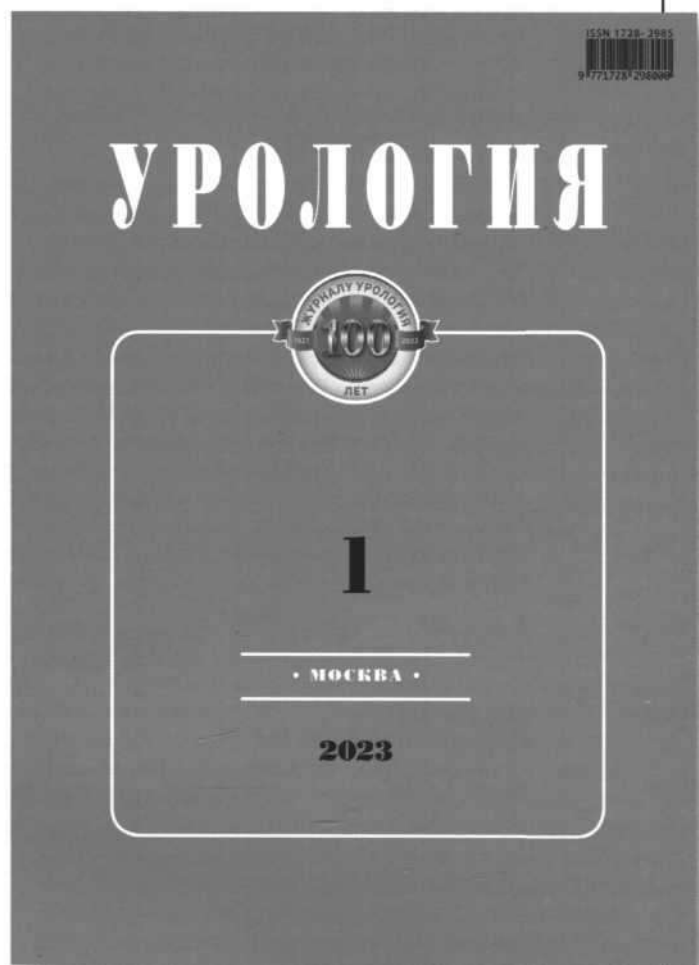
Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2024 год:

Годовая подписка
3 500 руб. 00 коп.

Первое полугодие
1 950 руб. 00 коп.



Оформить подписку вы можете на портале **www.bionika-media.ru** или обратившись по телефону **8 (495) 786 25 41** и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**



Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы так же можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
П9484 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
43117 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
<http://www.ural-press.ru>

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
<http://presskiosk.ru/>

РОЛЬ АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА, ТЕСТОСТЕРОНА И СВЯЗАННЫХ С НИМИ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», кафедра урологии, Минздрава РФ, Краснодар, Россия; ²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», кафедра урологии с курсом ИДПО, Минздрава РФ, Уфа, Россия

Автор для связи: В. В. Сергеев — к.м.н., заведующий отделением урологии № 1, Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия; e-mail: Sergeev_vladimir888@mail.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) — полиэтиологическое заболевание обмена веществ, характеризующееся образованием конкрементов в почках. Изучение тенденций распространения МКБ имеет принципиальное значение в практической медицине.

Заболеемость нефролитиазом растет во всем мире. У 13% мужчин в течение жизни развивается МКБ, что в 3 раза чаще, чем у женщин. Эти данные позволяют предположить роль половых гормонов в развитии МКБ. Обнаружено, что в увеличении концентрации оксалатов в плазме, экскреции оксалатов с мочой и отложении оксалата кальция в почках существенную роль играют андрогены, а в уменьшении — эстрогены. Есть основания полагать, что это связано с различной концентрацией тестостерона. Около 80% камней состоят из оксалата кальция с переменным количеством фосфата кальция. Сообщается, что уровень андрогеновых рецепторов в почках и уровень андрогенов в плазме крови у пациентов с нефролитиазом значительно повышены.

Андрогеновый рецептор — член семейства рецепторов стероидных гормонов, занимает особое место в физиологии и патологии различных тканей и органов. Лигандами андрогенового рецептора являются циркулирующий тестостерон и локально синтезируемый дигидротестостерон. Эти знания могут лечь в основу новых исследований МКБ и улучшить понимание процессов образования конкрементов в почках.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, андрогеновый рецептор, тестостерон, оксалат кальция

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Сергеев В.В., Павлов В.Н., Медведев В.Л., Чурбаков В.В. Роль андрогенного рецептора, тестостерона и связанных с ними факторов в развитии мочекаменной болезни. Урология. 2023;5:126-130.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.126-130>

Андрогеновый рецептор (АР) является одним из 49 членов семейства стероидных рецепторов лиганд — активируемых факторов транскрипции. Восемь экзонов кодируют ген АР, расположенный в X-хромосоме. АР экспрессируется в различных тканях и органах: почках, скелетных мышцах, яичках, предстательной железе и матке. Стероидные или ядерные гормональные рецепторы играют ключевую роль в органогенезе, физиологии и патологии различных органов. Эти рецепторы активируются широким спектром лигандов, включая природные гормоны, факторы роста, пептиды или синтетические молекулы [1].

R. D. Mittal и соавт. [2] исследовали полиморфизмы генов рецептора витамина D (PBD) и АР. Транскрипционная активность гена PBD регулируется геном АР, и оба эти фактора связаны с риском развития мочекаменной болезни (МКБ). Генотипы Ff гена *Fok-I* и Tt гена *Taq-I* продемонстрировали значительно более высокий риск, а вариант f-аллеля — 1,7-кратное повышение риска. Полиморфизмы Ff гена *Fok-I* и Aa гена *Ara-I* показали более высокий риск МКБ только для мужчин. Среднее количество повторов CAG (гуанин, аденин, цитозин) было значительно выше у пациентов с гиперкальциурией по сравнению с пациентами с нормокальциурией. Комбинированный эффект в 1,8 раза повышает риск у пациентов с генотипом Tt гена *Taq-I* и коротким CAG-повтором. Таким образом, ассоциация полиморфизмов *Fok-I* и *Taq-I* гена PBD позволяет предположить, что последний является важным генетическим маркером МКБ. Кроме того, пациенты с комбинацией Tt

генотипа *Taq-I* и короткого CAG-повтора имели повышенный риск образования конкрементов почек (КП).

W. C. Chen и соавт. [3] оценили ассоциацию МКБ с полиморфными микросателлитными (кодирующими CAG) повторами в области экзона I гена АР и тимин/адениновыми (ТА) повторами в гене эстрогенового рецептора. Выявлена значительная разница между пациентами с КП мужского пола и здоровой контрольной группой в распределении CAG-повторов в гене АР. Результаты показывают, что 21-CAG-повторы могут быть связаны с более низким риском образования КП у мужчин. Уролитиаз у мужчин связан с полиморфизмами CAG-повторов гена АР и ТА-повтора гена эстрогенового рецептора, в то время как среди женщин, страдающих МКБ, такой связи не обнаружено.

Z. Fang и соавт. [4] исследовали молекулярные механизмы развития МКБ. Клетки почки человека 2 (КП-2) были трансфицированы лентивирусами, экспрессирующими АР (DEC-AR), shRNA, нацеленными на АР (sh-AR), с помощью лентивирусной векторной системы pLEX. Уровень экспрессии АР измеряли методом qRT-PCR через 72 ч после инфицирования, а клетки, подвергнутые различным видам воздействия, собирали для анализа. Дифференциально экспрессированные гены (DEGs) были определены с помощью t-теста Стьюдента. Сеть белок-белкового взаимодействия была построена для отрицательно коррелирующих DEGs с помощью программы GeneMANIA. Затем был проведен функциональный анализ и анализ обогащения путей для генов в сети белок-белкового взаимодействия. qRT- ПЦР показала, что уровень экспрес-

сии AP в клетках DEC-AR был явно повышен, а в клетках sh-AR снижен через 72 ч после заражения. Отрицательно коррелирующие *DEGs* были значительно связаны с клеточной дифференциацией, реакцией на стимул. Отрицательно коррелирующие *DEGs*, особенно *CCL2*, *CD44*, *MMP1* и *MMP9*, могут играть важную роль в развитии МКБ.

A. Basiri и соавт. [5] изучали полиморфизм кодирующей области и CAG-повторов AP и их ассоциации с МКБ. Генетическое секвенирование и однопочечный конформационный полиморфизм были использованы для определения полиморфизмов AP у больных и здоровых пациентов контрольной группы. В гене AP было выявлено два полиморфизма: тихий полиморфизм G-A в первом экзоне гена AP и полиморфизм C-G в интроне 4. Количество CAG-повторов варьировалось от 12 до 37. C/G полиморфизм в интроне 4 и CAG-повторы были связаны со статусом МКБ. CC-вариант C/G-полиморфизма не наблюдался у пациентов с МКБ.

Jin-Yi Li и соавт. [6] определили связь образования камней в почках с уровнем свободного и общего тестостерона в плазме крови и повышением уровня AP. Средний уровень общего и свободного тестостерона в сыворотке крови составил $13,29 \pm 4,79$ нг/мл и $63,23 \pm 28,58$ пг/мл у больных и $7,30 \pm 0,82$ нг/мл и $35,59 \pm 24,91$ пг/мл у здоровых мужчин соответственно (для каждого значения $p < 0,001$). Иммуногистохимическое исследование выявило активацию рецепторов андрогенов в почках пациентов с нефролитиазом.

L. Liang и соавт. [7], используя систему cre-loxP, обнаружили, что у мышей, лишенных печеночного AP, биосинтез оксалата был ниже, что могло приводить к снижению образования кристаллов оксалата кальция. AP может непосредственно стимулировать печеночную гликолат-оксидазу и почечную эпителиальную субъединицу NADPH-оксидазы p22-PHOX на транскрипционном уровне. Эта регуляция способна увеличивать биосинтез оксалата кальция и окислительный стресс, что влечет за собой повреждение клеток почек. Таргетинг AP с помощью усилителя деградации AP ASC-J9 привел к подавлению образования кристаллов оксалата кальция через модуляцию биосинтеза оксалата и окислительного стресса в исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

W. Zhu и соавт. [8] доказали, что потеря AP подавляет внутрипочечное отложение кристаллов оксалата кальция через изменение рекрутирования макрофагов/поляризации M2 с изменением сигналов miR-185-5p/CSF-1. Кристаллы могут вызывать широкий спектр повреждений почек, которые также связаны с развитием нефролитиаза. Инфильтрирующие макрофаги способны влиять на внутрипочечное отложение кристаллов оксалата кальция, вызванное гиперкальциемией, однако их связь с половыми гормонами остается не достаточно изученной. В исследовании продемонстрировано, что подавление экспрессии AP в эпителиальных клетках почечных канальцев увеличивает рекрутирование макрофагов/M2-поляризацию, что может приводить к усилению фагоцитоза внутрипочечных кристаллов оксалата кальция. Анализ механизмов позволил предположить, что AP подавляет экспрессию макрофагального колониястимулирующего фактора 1 (CSF-1) через увеличение экспрессии miRNA-185-5p для подавления поляризации макрофагов M2, опосредованной внутрипочечным фагоцитозом кристаллов оксалата кальция. Доклиническое исследование с использованием мышинной модели внутрипочечного отложения кристаллов оксалата кальция, вызванного глиоксидатом, показало, что у мышей с выключением AP, специфичным для почечных канальцев, внутрипочечное отложение кристаллов оксалата кальция меньше, а количество рекрутированных макрофагов M2 в почках больше по сравнению с мышами контрольной группы.

M. R. Naghii и соавт. [9] пришли к выводу, что у пациентов с КП более высокий уровень андрогенов. Это указывает на возможную значимую роль тестостерона, свободного тестостерона и дигидротестостерона в патогенезе МКБ.

K. I. Gupta и соавт. [10] доказали, что повышенный уровень тестостерона и дигидротестостерона в сыворотке крови может быть связан с увеличением частоты образования КП. Более высокий уровень эстрадиола не является защитным фактором у мужчин с МКБ.

E. Yucel и соавт. [11] обнаружили, что у мужчин с низким уровнем тестостерона вероятность образования КП была на 41% ниже, чем у мужчин с нормальным или повышенным уровнем тестостерона. При стратификации по степени ожирения у мужчин с ожирением и низким уровнем тестостерона вероятность КП была на 59% ниже. При стратификации по уровню ЛПВП у мужчин с ЛПВП ≥ 40 мг/дл и низким уровнем тестостерона вероятность КП была на 40% ниже. При стратификации по сахарному диабету у мужчин без диабета с низким уровнем тестостерона вероятность КП была на 39% ниже, но у мужчин с диабетом, низким уровнем тестостерона и другими сопутствующими заболеваниями эта связь не была значимой. Существенные различия наблюдались при стратификации по расе/этнической принадлежности. Наконец, при стратификации по возрасту только в подгруппе мужчин 40–60 лет с низким уровнем тестостерона вероятность КП была на 68% ниже.

L. Stone и соавт. [12] доказали, что у мужчин, получающих заместительную терапию тестостероном, повышен риск развития МКБ, выявив КП у 659 таких пациентов против 482, не получавших данной терапии.

T. Yagisawa и соавт. [13] определили, что тестостерон способствует образованию конкрементов, так как гормон подавляет экспрессию остеоопонтина в почках и увеличивает экскрецию оксалатов с мочой. Эстроген препятствует образованию конкрементов, увеличивает экспрессию остеоопонтина в почках и снижает экскрецию оксалата с мочой.

S. Chaiyapit и соавт. [14] оценили влияние окислительных модификаций белков мочи на процессы образования конкрементов из оксалата кальция. Оксидот-анализ подтвердил заметное увеличение уровня окисления белков в модифицированной моче. На аппарате NanoLC-ESI-LTQ-Orbitrap-MS/MS было идентифицировано в общей сложности 193 и 220 белков мочи в немодифицированных и модифицированных образцах мочи соответственно. Среди них было 1121 и 5297 однозначных окислительно модифицированных пептидов, представлявших 42 и 136 окислительно модифицированных белков в немодифицированных и модифицированных образцах мочи соответственно. Кристаллический анализ показал, что окислительно модифицированные белки мочи значительно способствовали кристаллизации оксалата кальция, росту кристаллов и их агрегации. В отличие от этого немодифицированные белки мочи обладали ингибирующей активностью. Это первое прямое доказательство того, что окислительные модификации белков мочи повышают риск развития МКБ путем переключения их модуляционной активности с ингибирования на стимулирование кристаллизации, роста и агрегации оксалата кальция.

J. J. Knodler и соавт. [15] при многофакторном анализе не выявили значимой связи уровня половых гормонов сыворотки крови с нефролитиазом, хотя наблюдалась тенденция к повышению исходного уровня тестостерона при наличии конкрементов почек.

P. Yonghan и соавт. [16] в свою очередь определили у пациентов мужского и женского пола, страдавших МКБ, значительно более высокий уровень тестостерона по сравнению

со здоровой контрольной группой. У мышей-самцов было обнаружено больше отложений кальция в продолговатом мозге по сравнению с самками и кастрированными самцами. Тестостерон индуцировал апоптоз и некроз эпителиальных клеток почечных канальцев (ЭКПК) и увеличивал экспрессию *BNIP3* дозозависимым образом. Тестостерон также увеличивал экспрессию *Bax*, снижал экспрессию *Bcl-2* и вызывал потерю $\Delta\Psi_m$. Этот эффект был отменен путем нокадауна *BNIP3*. Ингибирование *HIF-1 α* значительно снизило экспрессию *BNIP3* и защитило ЭКПК от апоптоза и некроза, вызванных тестостероном. Ингибирование *HIF-2 α* , однако, не повлияло ни на экспрессию *BNIP3*, ни на апоптоз и некроз ЭКПК. Наконец, *HIF-1 α* взаимодействовал с промоторной областью *BNIP3*. Анализ результатов исследования позволил сделать вывод о том, что тестостерон индуцирует гибель ЭКПК путем активации пути *HIF-1 α /BNIP3*.

Y. Peng и соавт. [17] обнаружили свойство кемпферола уменьшать отложение кристаллов оксалата кальция в почечных канальцах и адгезию кристаллов к клеткам КП-2. Результаты экспериментов *in vivo* и *in vitro* подтвердили, что клеточное повреждение, связанное с кристаллами, окислительный стресс, воспаление и сверхэкспрессия *OPN* и *CD44* в почках были ослаблены кемпферолом. Более того, кемпферол ингибировал экспрессию *AP* в эпителиальных клетках почечных канальцев, а *AP* был способен повышать экспрессию *NOX2* на транскрипционном уровне путем прямого связывания с промотором *NOX2*. Это показывает, что кемпферол может обладать профилактическим и терапевтическим потенциалом в отношении образования конкрементов из оксалата кальция.

C. Lin и соавт. [18] оценили влияние андрогендепривационной терапии (АДТ) на последующий риск образования конкрементов в почках. Были обследованы 186 (186/1516, 12,3%) пациентов с диагностированными КП. Пациенты с АДТ имели более низкий риск последующего образования КП по сравнению с группой, не принимавшей АДТ.

S. Takahashi и соавт. [19] оценили связь между *AP* и экскрецией оксалатов с мочой у контрольной группы самцов мышей с нокаутом андрогенного рецептора (ARKO) (ARL-/Y) и мышей с флоксированным рецептором (ARL+/Y). Четырнадцатинедельных мышей ARL-/Y и ARL+/Y поили дистиллированной водой. Затем питьевая вода была заменена на 0,5% этиленгликоль (ЭГ). Оксалат в моче измеряли в 0-й, 14 и 28-й дни. Кальций, неорганический фосфор, цитрат, мочевую кислоту и ионно-активные продукты оксалата кальция (APCaOx) в моче мышей (APCaOx)-indexMOUSE оценивали в 0-й и 15-й дни. На 28-й день клетки печени изучали для измерения экспрессии мРНК ферментов. Экскреция оксалатов с мочой была значительно выше у ARL+/Y, чем у ARL-/Y мышей, через 14 и 28 дней после выпаивания мышей 0,5% этиленгликолем ($p < 0,05$). Поскольку у ARL-/Y-мышей наблюдались атрофические яички и низкий уровень тестостерона в сыворотке крови, грызуны из контрольной группы и группы ARKO были подвергнуты орхиэктомии и им имплантировали гранулы дигидротестостерона (ARL-/Y-ORX-DHT и ARL+/Y-ORX-DHT), и с ними были проведены те же эксперименты, что и описанные выше. Нагрузка ЭГ в течение 14 и 28 дней привела к значительно большей экскреции оксалатов у мышей ARL+/Y-ORX-DHT по сравнению с мышами ARL-/Y-ORX-DHT ($p < 0,005$). APCaOx-indexMOUSE был значительно выше у мышей ARL+/Y-ORX-DHT, чем у мышей ARL-/Y-ORX-DHT. Уровень экспрессии мРНК гликолат-оксидазы в печени был ниже у мышей из группы ARKO, чем из контрольной группы. *AP* модулирует экскрецию оксалата с мочой

после введения ЭГ, что может быть связано с увеличением синтеза оксалата активированной гликолат оксидазой в печени через *AP*-путь.

F. Huang и соавт. [20] в своем исследовании показали, что повышенный уровень тестостерона у мужчин старше 40 лет значительно увеличивал риск образования конкрементов в почках.

H. J. Heller и соавт. [21] пришли к выводу, что меньший риск камнеобразования у женщин может быть связан с меньшей насыщенностью мочи камнеобразующими солями. Лечение эстрогенами может снижать риск рецидива камнеобразования у женщин в постменопаузе за счет снижения насыщения мочи кальцием и оксалатом кальция.

N. Shakhssalim и соавт. [22] изучали сывороточные уровни паратиреоидного гормона, кальцитонина, 1,25(OH)₂ витамина D₃, эстрадиола и тестостерона у пациентов мужского пола с МКБ и в группе здорового контроля, а также исследовали их взаимосвязи с биохимическими показателями крови/мочи. Два 24-часовых образца мочи и образец крови были взяты у каждого участника, пока они находились на свободной диете. Уровни 1,25(OH)₂ витамина D₃ в сыворотке крови пациентов группы МКБ и в контрольной группе составили 127±40 и 93±35 пмоль/л соответственно ($p < 0,001$). Сывороточные уровни паратгормона, кальцитонина, эстрадиола и тестостерона статистически значимо не различались между группами (все $p > 0,05$). Важно отметить, что 1,25(OH)₂ витамин D₃ в сыворотке крови был связан с более высокой экскрецией кальция и фосфора с мочой у пациентов с МКБ. Уровни кальцитонина в сыворотке были ассоциированы с меньшей экскрецией кальция с мочой в контрольной группе. Сывороточный тестостерон был связан с более высокой экскрецией мочевой кислоты с мочой у пациентов с МКБ и более высокой экскрецией оксалатов с мочой в контрольной группе.

M. Kuczerka и соавт. [23] определяли уровни выведенных с мочой кальция, магния, фосфатов и оксалатов в условиях низкокальциевой диеты у 26 мужчин с нефролитиазом и у 14 здоровых мужчин, а также секрецию ЛГ, ФСГ, тестостерона и эстрадиола после теста стимуляции ЛГ-РГ. У мужчин с нефролитиазом наблюдалась статистически значимо более высокая экскреция с мочой кальция и оксалатов и значительно более низкая экскреция магния по сравнению со здоровыми мужчинами. Кроме того, у пациентов с нефролитиазом были достоверно более высокие концентрации тестостерона, эстрадиола и ФСГ, чем у здоровых лиц контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют об участии гонадных гормонов в патогенезе нефролитиаза.

D.G Fuster и соавт. [24] наблюдали положительную взаимосвязь содержания кальция в моче с уровнем тестостерона и 17 β -эстрадиола в моче. Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) был обратно связан с экскрецией оксалатов с мочой в скорректированных анализах. Цитрат в моче положительно коррелировал с тестостероном в моче. Уровень андрогенов и эстрогенов в моче в значительной степени связан с экскрецией кальция и цитрата с мочой, и эти ассоциации частично изменяются с помощью диеты. Кроме того, данные показывают, что ДГЭА является новым фактором, связанным с экскрецией оксалатов с мочой у людей.

Исследование Ch. Changtong и соавт. [25] было направлено на определение влияния тестостерона на развитие МКБ с использованием протеомного подхода. Функциональный анализ подтвердил потенциальную роль повышенного уровня α -энолазы в усилении адгезии моногидрата оксалата кальция к клеткам, индуцированным тестостероном. Наконец, нейтрализация поверхностной α -энолазы с использованием антитела против α -энолазы успешно снижала усиленную

адгезию кристаллов оксалата кальция к клеткам до базального уровня. Данные *in vitro* стали доказательством стимулирующего действия тестостерона на развитие МКБ за счет усиления адгезии кристаллов оксалата кальция к клеткам за счет повышенной поверхностной α -енолазы.

К. Sueksakit и соавт. [26] изучали: обладает ли финастерид какими-либо защитными эффектами против вызванного тестостероном образования конкрементов в почках? Клетки почечных канальцев обрабатывали тестостероном с/без финастерида в течение 72 ч. Вестерн-блоттинг выявил повышенный уровень α -енолазы в лизате целых клеток, апикальной мембране и цитозольной фракции клеток, обработанных тестостероном. Иммунофлуоресцентное окрашивание также показало повышенный уровень поверхностной и внутриклеточной α -енолазы в клетках, обработанных тестостероном. Кроме того, тестостерон значительно увеличивал количество прикрепленных кристаллов оксалата кальция на поверхности клеток. Все эти эффекты были полностью устранены при лечении финастеридом.

Р. Reerapen и соавт. [27] заключили, что эстроген может служить защитным фактором, но с неясным механизмом действия. Их исследование демонстрирует снижение способности клеток, обработанных эстрогеном, связывать кристаллы оксалата кальция, что согласуется со сниженными уровнями аннексина A1 и α -енолазы на поверхности клеток. Нагрузка с высоким содержанием кальция и оксалатов первоначально увеличивает поверхностную экспрессию аннексина A1 и α -енолазы, соответственно, оба из них возвращаются к своему базовому уровню под воздействием эстрогена. Эстроген вызывает изменения в клеточном протеоме почечных канальцев, что приводит к снижению экспрессии аннексина A1 и α -енолазы, связывающих кристаллы оксалата кальция, снижению внутриклеточного метаболизма, усилению пролиферации клеток и заживлению тканей, что может препятствовать, по крайней мере частично, образованию конкрементов.

Н. Yoshihara и соавт. [28] провели исследование в котором приняли участие 15 бездетных женщин в пременопаузе и 15 женщин в менопаузе, без МКБ в анамнезе. Было обнаружено, что содержание кальция в моче было выше, а цитрата в моче — ниже в период менопаузы, чем у женщин в пременопаузе. Также выявлено, что уровень экскреции цитрата изменялся в течение менструального цикла у женщин в пременопаузе. Эти результаты показали, что женские половые гормоны играют важную роль в выведении цитратов и оксалата кальция с мочой, что следует учитывать при проведении биохимического анализа суточной мочи пациенток женского пола.

М. Abufaraj и соавт. [29] проанализировали данные о наличии МКБ у 34749 участников в возрасте ≥ 20 лет из национального исследования здоровья и питания. Выбранный временной промежуток с 2007 по 2018 г. был разделен на 6 двухгодичных циклов. В каждом цикле исследовалась распространенность МКБ. Частота выявления КП была выше у мужчин, чем у женщин, и увеличивалась в каждом последующем цикле, но более выраженная тенденция к увеличению наблюдалась только у женщин, что сокращает гендерный разрыв. Белая этническая принадлежность, ожирение, подагра, история двух или более беременностей, менопауза и использование женских гормонов были связаны с более высокой заболеваемостью уролитиазом.

Научные достижения последних десятилетий предоставляют уникальные и убедительные доказательства того, что в современных условиях прогрессирующего роста заболеваемости МКБ лиц мужского пола имеется прямая связь с повышенной экспрессией AP.

Заболевания почек у мужчин представляют собой комплексную междисциплинарную проблему, поэтому для успешного решения вопросов, связанных с их ранней диагностикой, патогенетической терапией и профилактикой, требуется четкое взаимодействие врачей различных специальностей, занимающихся проблемами улучшения мужского здоровья как одного из приоритетов развития российского здравоохранения.

Современное успешное патогенетическое лечение заболеваний почек возможно лишь с учетом гендерных особенностей пациентов в условиях междисциплинарного подхода с соблюдением принципов доказательной медицины. Новое понимание этой проблемы связано с изучением и уточнением нейроэндокринных корреляций при заболеваниях почек у мужчин. Кроме того, с учетом полученных данных, показывающих андрогензависимость всех структур мужской мочеполовой системы, необходимы дальнейшие исследования с перспективой разработки патогенетической терапии и профилактики заболеваний почек у мужчин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Narayanan R., Coss C.C., Dalton J.T. Development of selective androgen receptor modulators (SARMs). *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018;465:134–142. Doi: 10.1016/j.mce.2017.06.013.
2. Mittal R.D., Mishra D.K., Srivastava P., Manchanda P., Bid H.K., Kapoor R. Polymorphisms in the vitamin D receptor and the androgen receptor gene associated with the risk of urolithiasis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2010;25(2):119–126. Doi: 10.1007/s12291-010-0023-0.
3. Chen W.C., Wu H.C., Lin W.C., Wu M.C., Hsu C.D., Tsai F.J. The association of androgen- and oestrogen-receptor gene polymorphisms with urolithiasis in men. *BJU Int.* 2001;88(4):432–436. Doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02319.x.
4. Fang Z., Peng Y., Li L., Liu M., Wang Z., Ming S., et al. The molecular mechanisms of androgen receptor in nephrolithiasis. *Gene.* 2017;616:16–21. Doi: 10.1016/j.gene.2017.03.026.
5. Basiri A., Naji M., Houshmand M., Shakhssalim N., Golestan B., Azadvari M., et al. CAG repeats and one polymorphism in androgen receptor gene are associated with renal calcium stone disease. *Urologia.* 2022;89(3):391–396. Doi: 10.1177/03915603211017885.
6. Li J.Y., Zhou T., Gao X., Xu C., Sun Y., Peng Y., et al. Testosterone and androgen receptor in human nephrolithiasis. *J. Urol.* 2010;184(6):2360–2363. Doi: 10.1016/j.juro.2010.08.009.
7. Liang L., Li L., Tian J., Lee S.O., Dang Q., Huang C.K., et al. Androgen receptor enhances kidney stone-CaOx crystal formation via modulation of oxalate biosynthesis & oxidative stress. *Mol. Endocrinol.* 2014;28(8):129–1303. Doi: 10.1210/me.2014-1047.
8. Zhu W., Zhao Z., Chou F., Zuo L., Liu T., Yeh S., et al. Loss of the androgen receptor suppresses intrarenal calcium oxalate crystals deposition via altering macrophage recruitment/M2 polarization with change of the miR-185-5p/CSF-1 signals. *Cell Death Dis.* 2019;10(4):275. Doi: 10.1038/s41419-019-1358-y.
9. Naghii M.R., Babaei M., Hedayati M. Androgens involvement in the pathogenesis of renal stones formation. *PLoS One.* 2014;9(4):e93790. Doi: 10.1371/journal.pone.0093790.
10. Gupta K., Gill G.S., Mahajan R. Possible role of elevated serum testosterone in pathogenesis of renal stone formation. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2016;6(4):241–244. Doi: 10.4103/2229-516X.192593.
11. Yucel E., DeSantis S., Smith M.A., Lopez D.S. Association between low-testosterone and kidney stones in US men: The national health and nutrition examination survey 2011–2012. *Prev. Med. Rep.* 2018;10:248–253. Retracted in: *Prev Med Rep.* 2020;17:101069 Doi: 10.1016/j.pmedr.2018.04.002.
12. Stone L. Risk of urolithiasis increased with testosterone replacement therapy. *Nat. Rev. Urol.* 2019;16(6):330. Doi: 10.1038/s41585-019-0189-z.
13. Yagisawa T., Ito F., Osaka Y., Amano H., Kobayashi C., Toma H. The influence of sex hormones on renal osteopontin expression and urinary constituents in experimental urolithiasis. *J. Urol.* 2001;166(3):1078–1082.
14. Chaiyapit S., Thongboonkerd V. Oxidative Modifications Switch Modulatory Activities of Urinary Proteins From Inhibiting to Promoting Calcium Oxalate Crystallization, Growth, and Aggregation. *Mol. Cell. Proteomics.* 2021;20:100151. Doi: 10.1016/j.mcpro.2021.100151.
15. Knoedler J.J., Krambeck A.E., Astorne W., Bergstrahl E., Lieske J. Sex Steroid Hormone Levels May Not Explain Gender Differences in Development

- of Nephrolithiasis. *J. Endourol.* 2015;29(12):1341–1345. Doi: 10.1089/end.2015.0255.
16. Peng Y., Fang Z., Liu M., Wang Z., Li L., Ming S., et al. Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1 α /BNIP3 pathway. *J. Transl. Med.* 2019;17(1):62. Doi: 10.1186/s12967-019-1821-7.
 17. Yuan P., Sun X., Liu X., Hutterer G., Pummer K., Hager B., et al. Kaempferol alleviates calcium oxalate crystal-induced renal injury and crystal deposition via regulation of the AR/NOX2 signaling pathway. *Phytomedicine.* 2021;86:153555. Doi: 10.1016/j.phymed.2021.153555.
 18. Lin C.Y., Liu J.M., Wu C.T., Hsu R.J., Hsu W.L. Decreased Risk of Renal Calculi in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(5):1762. Doi: 10.3390/ijerph17051762.
 19. Takahashi S., Aruga S., Yamamoto Y., Matsumoto T. Urinary Oxalate Excretion Decreased in Androgen Receptor-Knockout Mice by Suppressing Oxalate Synthesis in the Liver. *Open Journal of Urology.* 2015;05(08):123–132. Doi: 10.4236/oju.2015.58020.
 20. Huang F., Li Y., Cui Y., Zhu Z., Chen J., Zeng F., et al. Relationship Between Serum Testosterone Levels and Kidney Stones Prevalence in Men. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:863675. Doi: 10.3389/fendo.2022.863675.
 21. Heller H.J., Sakhaee K., Moe O.W., Pak C.Y. Etiological role of estrogen status in renal stone formation. *J. Urol.* 2002;168(5):1923–1927. Doi: 10.1016/S0022-5347(05)64264-4.
 22. Shakhssalim N., Gilani K.R., Parvin M., Torbati P.M., Kashi A.H., Azadvari M., et al. An assessment of parathyroid hormone, calcitonin, 1,25 (OH) $_2$ vitamin D $_3$, estradiol and testosterone in men with active calcium stone disease and evaluation of its biochemical risk factors. *Urol. Res.* 2011;39(1):1–7. Doi: 10.1007/s00240-010-0276-3.
 23. Kuczerka M., Kierszajn M., Kokot F., Klin M. Behavior of sex hormone and gonadotropin secretion in men with active nephrolithiasis. *Endokrynol. Pol.* 1993;44(4):539–547. Polish.
 24. Fuster D.G., Morard G.A., Schneider L., Mattmann C., Lüthi D., Vogt B., et al. Association of urinary sex steroid hormones with urinary calcium, oxalate and citrate excretion in kidney stone formers. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022;37(2):335–348. Doi: 10.1093/ndt/gfaa360.
 25. Changtong C., Peerapen P., Khamchun S., Fong-Ngern K., Chutipongtanate S., Thongboonkerd V. In vitro evidence of the promoting effect of testosterone in kidney stone disease: A proteomics approach and functional validation. *J. Proteomics.* 2016;144:11–22. Doi: 10.1016/j.jprot.2016.05.028.
 26. Sueksak K., Thongboonkerd V. Protective effects of finasteride against testosterone-induced calcium oxalate crystallization and crystal-cell adhesion. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2019;24(7):973–983. Doi: 10.1007/s00775-019-01692-z.
 27. Peerapen P., Thongboonkerd V. Protective Cellular Mechanism of Estrogen Against Kidney Stone Formation: A Proteomics Approach and Functional Validation. *Proteomics.* 2019;19(19):e1900095. Doi: 10.1002/pmic.201900095.
 28. Yashihara H., Yamaguchi S., Yachiku S. Effect of sex hormones on oxalate-synthesizing enzymes in male and female rat livers. *J. Urol.* 1999;161(2):668–73.
 29. Abufaraj M., Xu T., Cao C., Waldhoer T., Seitz C., D'andrea D., et al. Prevalence and Trends in Kidney Stone Among Adults in the USA: Analyses of National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2018 Data. *Eur. Urol. Focus.* 2021;7(6):1468–1475. Doi: 10.1016/j.euf.2020.08.011.

Поступила 25.07.2023

Принята в печать 16.08.2023

Received 25.07.2023

Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

THE ROLE OF THE ANDROGEN RECEPTOR, TESTOSTERONE AND RELATED FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF UROLITHIASIS

V.V. Sergeev², V.N. Pavlov², V.L. Medvedev¹, V.V. Churbakov²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia;

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author: V.V. Sergeev – PhD, Head of Urology Unit No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia; e-mail: Sergeev_vladimir888@mail.ru

Urolithiasis is a polyethylological metabolic disease characterized by the formation of concretions in the kidneys. The study of trends in the prevalence of urolithiasis is of fundamental importance in practical medicine.

The incidence of nephrolithiasis is increasing worldwide. About 13% of men face urolithiasis in the course of life which is 3 times higher than

in women. These data suggest that sex hormones may play an important role in the development of nephrolithiasis. It has been found that plasma oxalate concentration, urinary excretion of oxalate and calcium oxalate deposition in the kidneys can be increased by androgens and decreased by estrogens. It can reasonably be assumed that this is related to different testosterone concentrations. About 80% of the stones consist of calcium oxalate with variable amounts of calcium phosphate. Androgen receptor levels in the kidneys and plasma androgen levels in patients with nephrolithiasis have been reported to be significantly elevated.

The androgen receptor is a member of the steroid hormone receptor family and plays an important role in the physiology and pathology of various tissues and organs. Androgen receptor ligands are circulating testosterone and locally synthesized dihydrotestosterone. This knowledge may form the basis of new studies of urolithiasis and improve the understanding of the processes of kidney calculi formation.

Keywords: urolithiasis, androgen receptor, testosterone, calcium oxalate

The authors declare no conflict of interest. For citation: Sergeev V.V., Pavlov V.N., Medvedev V.L., Churbakov V.V. The role of the androgen receptor, testosterone and related factors in the development of urolithiasis. *Urologia.* 2023;5:126–130.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.126-130>

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования – Медведев В.Л., Павлов В.Н., Сергеев В.В., написание литературного обзора – Сергеев В.В., Чурбаков В.В., написание текста, оформление статьи – Сергеев В.В., Чурбаков В.В., редактирование – Медведев В.Л., Павлов В.Н., утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи, курация процесса написания статьи – Сергеев В.В.

Author participation. The concept and design of the study: Medvedev V.L., Pavlov V.N., Sergeev V.V., preparing the literature review: Sergeev V.V. and Churbakov V.V., writing the draft, designing the article: Churbakov V.V., editing: Medvedev V.L., Pavlov V.N., approval of the final version of the article, responsibility for the completeness of the article, supervision of writing the article: Sergeev V.V.

Информация об авторах:

Сергеев В.В. – к.м.н., заведующий отделением урологии № 1, Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия; e-mail: Sergeev_vladimir888@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4625-9689>

Медведев В.Л. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по урологии, руководитель краевого уронефрологического центра, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>

Павлов В.Н. – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Чурбаков В.В. – врач-уролог, отделение урологии № 1, Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6442-6161>

Author information:

Sergeev V.V. – Cand.Med.Sci., Head of Urology Unit No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia; e-mail: Sergeev_vladimir888@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4625-9689>

Medvedev V.L. – Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Urology Department, Kuban State Medical University; Chief Physician Assistant (Urology), Head of the Regional Urology Center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>

Pavlov V.N. – Dr.Med.Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology with IAP course, Rector of Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Churbakov V.V. – Urologist, Urology Unit No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6442-6161>

В. А. Шарбачиев², Х. С. Ибишев¹, Н. И. Волкова¹, З. Р. Гусова¹, М. И. Коган¹

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТОВ ТЕСТОСТЕРОНА, ПРИМЕНЯЕМЫХ В НЕМЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ

¹ФГБОУ «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия;

²ГБУЗ СК «Шпаковская РБ», г. Михайловск, Ставропольский край, Россия

Автор для связи: Х. С. Ибишев – д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (курс детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: ibishev22@mail.ru

Обзор посвящен изучению современных аспектов применения препаратов тестостерона (ПТ) в немедицинских целях. Поиск проведен с использованием баз данных Medline, PubMed, EMBASE. Данные литературного поиска свидетельствуют о том, что применение ПТ в немедицинских целях является актуальной проблемой современной урологии, затрагивающей интересы многих специальностей, так как на фоне или после отмены необоснованного использования препаратов тестостерона здоровыми мужчинами регистрируются нежелательные эффекты со стороны не только мочевыводящих путей и репродуктивных органов, но и других органов и систем.

Ключевые слова: тестостерон, гипогонадизм, дефицит тестостерона, препараты тестостерона, нежелательные явления

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Шарбачиев В.А., Ибишев Х.С., Волкова Н.И., Гусова З.Р., Коган М.И. Нежелательные явления после отмены препаратов тестостерона, применяемых в немедицинских целях. Урология 2023;5:131-135.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.131-135>

Применение заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона (ПТ) в немедицинских целях является активно обсуждаемым разделом современной медицины. Обусловлено данное обстоятельство большим количеством осложнений, регистрируемых на фоне или после применения ПТ.

Цель работы – изучить проблему применения препаратов тестостерона в немедицинских целях на основе данных научных публикаций.

При написании литературного обзора были использованы оригинальные материалы исследований, опубликованные в базах данных PubMed, научной электронной библиотеке России (eLibrary), SciVerse (ScienceDirect), Scopus, Medline, EMBASE, веб-сайтах профессиональных ассоциаций без ограничений по дате публикаций. Поиск проводился по следующим ключевым словам и их комбинациям: дефицит тестостерона, препараты тестостерона, нежелательные явления, гипогонадизм.

Стремительное развитие медицинской науки способствовало накоплению большого количества знаний в различных ее областях, что привело к появлению в клинической практике узких специальностей. С одной стороны, этот процесс безусловно способствовал накоплению и совершенствованию знаний врача в определенной области деятельности, а с другой, привел к утрате системного (комплексного) взгляда такого специалиста на пациента [1]. Одной из таких проблем является вопрос диагностики, лечения и профилактики дефицита тестостерона (ДТ) или гипогонадизма, который у мужчин может встречаться в любой возрастной группе в силу различных этиологических факторов [2, 3].

Актуальность проблемы ДТ обусловлена стремительным ростом количества пожилых мужчин в большинстве развитых стран мира, но также расширением спектра предрасполагающих факторов, способствующих снижению уровня тестостерона (Тс) в организме: социальный стресс, урба-

низация, ускорение темпов жизни, отступление от принципов здорового образа жизни, соматические заболевания (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, артериальная гипертензия), лекарственные препараты, снижающие уровень Тс [4, 5].

Современные клинические руководства, с целью коррекции ДТ, рекомендуют заместительную гормональную терапию препаратами тестостерона (ЗГТПТ) мужчинам с клиническими симптомами и признаками ДТ, с низким уровнем Тс в сыворотке крови [6–9].

Цель ЗГТПТ – облегчить симптомы ДТ путем восстановления сывороточных уровней Тс до нормальных физиологических значений. Выбор метода лечения определяется формой заболевания, факторами риска и репродуктивными планами пациента. Необходимо помнить о возможном транзитном снижении уровня Тс (например, на фоне острых или декомпенсации хронических заболеваний), которое должно быть исключено при тщательном клиническом обследовании и повторном измерении уровня гормонов [1].

Известно, что Тс необходим в ежедневной адекватной деятельности мужского организма, так как обладает не только андрогенным, но и анаболическим действием, регулирует репродуктивную функцию мужчин посредством индукции сперматогенеза и обеспечения полового влечения, а также предопределяет ряд физиологических и обменных процессов в организме. Основное биологическое действие Тс проявляется в тканях-мишенях, которыми являются мышечная ткань, клетки семенных канальцев, семенные пузырьки, придатки яичек, предстательная железа, половой член и др. Андрогенные свойства Тс проявляются в развитии половых органов, появлении вторичных половых признаков, формировании полового влечения, сексуальной ориентации и поведения. Врожденный низкий уровень Тс и андрогенов в целом в организме нарушает формирование половых признаков, формируя аномалии

развития мужской репродуктивной и эндокринной систем, а также является причиной нарушения мужского стереотипа мышления и поведения [1, 2].

Применяемые в ЗГПТ дозы андрогена и его производных, показания и противопоказания, схемы назначения, длительность, кратность медицинских осмотров и объем специфических объективных, лабораторных и инструментальных обследований подробно регламентируются клиническими рекомендациями (протоколами) или национальными руководствами и стандартами [3, 10].

Однако в последние годы имеет место активное использование препаратов тестостерона (ПТ) в немедицинских целях [11]. Немедицинское использование ПТ и его производных активно применяется атлетами с целью модификации тела, но повышение мышечной силы происходит без учета рекомендуемых фармакологических дозировок и схем и в большинстве случаев наносит существенный вред здоровью потребителей, которые являются в основном активными молодыми мужчинами репродуктивного возраста [12, 13].

Как показали исследования, стероид-индуцированный ДТ, или гипогонадизм (anabolic steroids-induced hypogonadism), оказался одной из частых причин развития ДТ у молодых мужчин, особенно у тех, которые посещают различные спортивные центры, при этом принимают препараты тестостерона без рекомендаций медицинских специалистов [14, 15]. Под влиянием вводимых ПТ снижается выработка гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона, что уменьшает продукцию аденогипофизом лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, что в свою очередь запускает каскад нарушений гормонального профиля. Кроме того, высокие концентрации Тс в сыворотке крови приводят к его конверсии в высокие концентрации эстрогена под действием ароматазы. Также по механизму обратной связи на секрецию ФСГ оказывает влияние и вырабатываемый в яичках ингибин В [16].

В последние десятилетия применение ПТ в немедицинских целях стало широко, необоснованно и агрессивно использоваться в спортивных центрах, и на его фоне отмечаются нежелательные эффекты со стороны многих органов и систем, в том числе мочевых путей и репродуктивных органов. Конечно, сложно называть такой подход к применению экзогенного Тс терапией, поскольку целью в данном случае является не лечение, а намеренное увеличение уровня Тс в организме при исходном нормальном уровне [17, 18].

К большому сожалению, в литературе появляется все больше исследований, анализирующих данные о негативном влиянии ПТ на организм человека. К частым побочным эффектам применения стероидов или последствий их отмены относят симптомы нижних мочевых путей, infertility, гинекомастия, сексуальные нарушения, депрессивные симптомы, психологическая зависимость и др. Значительно реже, что не делает их менее важными, на фоне приема ПТ или анаболических стероидов регистрируются онкологические заболевания печени, почек и репродуктивных органов [19].

Прекращение приема стероидов после длительного их использования может вызывать ряд сексуальных расстройств: эректильную дисфункцию, снижение либидо, снижение волюста, нарушение эякуляторной функции. В связи с тем, что большинство мужчин после длительного приема ПТ или после их отмены обращаются с проблемами сексуальной сферы или infertility, в последние годы более активно начато изучение негативного влияния ПТ на сексуальную и репродуктивную функции. Результатами

данных исследований доказано, что длительный прием ПТ и их аналогов ингибирует ось гипоталамус—гипофиз—гонады (ОГГГ), что является причиной гипогонадотропного гипогонадизма, сексуальной дисфункции и infertility [19, 20].

Кроме того, у большинства мужчин, длительно применявших ПТ, после их отмены развивается «психологическая зависимость», которая обуславливает у данной категории мужчин мотивацию к постоянному использованию ПТ, несмотря на неблагоприятные последствия [21].

Длительное введение экзогенного Тс опосредованно через ОГГГ, а также по законам обратной связи способствует гиподисфункции и атрофии клеток Лейдига, что приводит к снижению синтеза эндогенного Тс и гипотрофии тестикул. Кроме того, известно, что эндотелий сосудов является тканью-мишенью для действий Тс, следствием чего является активное выделение NO эндотелием. Последний в свою очередь является мощнейшим вазодилататором, оказывает антиагрегантное, противосвертывающее, противовоспалительное и антипролиферативное действия [1]. Также NO участвует во всех процессах в кавернозной ткани, за счет которых обеспечивается эректильная функция. После отмены приема ПТ вследствие ингибирования синтеза собственного Тс развивается дефицит Тс, который провоцирует эндотелиальную дисфункцию, снижает синтез NO, что приводит к эректильной дисфункции. Также повышаются тонус сосудов, пролиферация элементов сосудистой стенки, тромбообразование и усиливается оксидативный стресс. Все это является причиной ишемии кавернозной ткани, фиброза, что еще сильнее усиливает прогрессию эндотелиальной и эректильной дисфункций.

Следует отметить, что дефицит Тс способствует развитию не только местной эндотелиальной дисфункции, но и системной, а NO оказывает влияние на весь организм, принимает участие в различных формах функционирования почти всех органов [1]. Таким образом, дисфункция эндотелия и снижение синтеза NO могут быть ответственными за многие другие грозные осложнения (тромбозы, артериальная гипертензия, ИБС и др.) [20].

Оценка эпидемиологических исследований по приему ПТ в немедицинских целях затруднена, так как исследований по изучению распространенности и используемых схем применения ПТ в России не проводилось. В связи с этим изучение частоты и схем использования стероидов в немедицинских целях среди мужчин, занимающихся физической рекреационной активностью, является актуальным. В нашей стране имеются пионерские единичные работы по изучению данной проблемы: так, в исследованиях Н. П. Лихоносова, А. Ю. Бабенко (2019) отмечено, что опыт применения ПТ имели 30,4% мужчин, занимавшихся рекреационной физической активностью [22]. Мета-анализ исследований в Бразилии указывает на распространенность применения ПТ и их аналогов в количестве от 2,1 до 31,6% в зависимости от региона и объектов исследования [23]. Использование ПТ среди культуристов Ирана, по данным исследований, проведенных в этой стране, составило от 24,5 до 56,8% [24]. В Саудовской Аравии среди посетителей мужских спортивных залов распространенность применения ПТ составила 31,0% [25]. Многоцентровых рандомизированных исследований по данной проблеме на сегодняшний период нет, тем не менее известно, что почти каждый четвертый посетитель тренажерных залов оптимального репродуктивного возраста имеет опыт применения ПТ [20].

После злоупотребления ПТ спонтанное восстановление системы гипоталамус—гипофиз—гонады может продолжаться от несколь-

ких месяцев до 2 лет, при этом описаны случаи необратимого ее повреждения, причем отмечаются не только функциональные, но и анатомические, а также психогенные нежелательные эффекты [14]. Мужчины, необоснованно применяющие ПТ и их производные, для снижения негативного влияния препаратов на систему гипофиз–гонады принимают их так называемыми курсами, а между ними проводят послекурсовую терапию (post-cycle therapy) с целью редукции или нивелирования нежелательных явлений. Однако эффективность post-cycle therapy неизвестна, так как клинических рандомизированных исследований для оценки данной терапии не проводилось. Очевидно, что если в органе произошли необратимые деструктивные процессы вследствие длительного приема ПТ, то процент редукции негативных изменений будет низким [26].

Литературные источники указывают на использование в послекурсовой терапии разнообразного набора лекарственных препаратов, которые не имеют обоснованной доказательной базы. Кроме того, частота применения ПТ в немедицинских целях остается недостаточно изученной: большинство пользователей данной «терапии» часто скрывают от клиницистов факт приема ПТ, а практикующие врачи нуждаются в получении достаточных специальных знаний по ЗГППТ в немедицинских целях [17, 18, 20].

Таким образом, применяемую послекурсовую терапию нельзя считать обеспечивавшей результаты по восстановлению системы гипофиз–гонады или нивелирующей нежелательные явления вследствие отсутствия группы сравнения, включающей мужчин соответствующего возраста, также отказавшихся от использования ПТ, но не принимавших послекурсовую терапию. В связи с этим эффективность, необходимый объем, характер, длительность, показания и противопоказания использования послекурсовой терапии после приема ПТ не по медицинским показаниям требуют дальнейшего изучения [17].

Злоупотребление ПТ для улучшения композиции тела и повышения мышечной силы остается широко распространенным направлением, несмотря на доступную информацию о нежелательных явлениях. Эта информация часто игнорируется основным контингентом потребителей ПТ, представленным молодыми мужчинами репродуктивного возраста.

По данным литературы, применяемые дозы ПТ значительно превышают терапевтические (для тестостерона рекомендовано по 10 мг ежедневно или по 25 мг 2–3 раза в неделю), а в реальной практике, например, в США используемая средняя доза тестостерона или его эквивалента составляет 1000 мг в неделю у 59,6% обследованных мужчин [27]. В исследовании Н. П. Лихоносова, А. Ю. Бабенко (2019) отмечено, что 32% мужчин, применявших необоснованную терапию ПТ, указывали дозировку в 1000 мг в неделю, дозы выше 1000 мг использовали 23% атлетов, а дозу выше 2000 мг указали 2,4% обследованных мужчин. У последних и продолжительность курса была максимальной (более 9 мес.) и естественно, что данная группа атлетов имела самые тяжелые негативные последствия сексуальной и репродуктивной функций [22]. Известно, что чем длительнее прием и выше доза ПТ, тем более сильно выражены последствия, вызванные применением ПТ, со стороны многих органов и систем. Кроме того, длительный прием ПТ приводит к необратимым склеротическим изменениям в тестикулах, что является причиной грубых нарушений спермато- и стереогенеза [20].

Для профилактики нежелательных явлений на фоне или после отмены ПТ мужчинам была выработана парадиг-

ма использования андрогенных анаболических стероидов, предполагающая их введение так называемыми курсами с последующей курсовой реабилитационной стимулирующей терапией (хорионический гонадотропином, кломифена цитрат и др.), эффективность которой остается пока неясной. Кроме того, неизученными остаются и сроки самостоятельного восстановления системы гипофиз–гонады после использования андрогенных анаболических стероидов [22].

Необоснованная терапия ПТ может сопровождаться широким спектром различных нежелательных явлений со стороны мочевыводящих путей и органов репродуктивной системы. Необходимо разъяснять мужчинам негативные эффекты необоснованного использования ПТ, а также разрабатывать систему лечения НЯ.

Своевременная, качественная диагностика и эффективное лечение индуцированного ЗГППТ ДТ представляется недооцененной проблемой здравоохранения. Клинических рекомендаций и утвержденных стандартов по диагностике и лечению вторичного ДТ после злоупотребления ПТ непрофессиональными спортсменами в настоящее время не существует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kogan M.I., Vorobiev S.V., Khripun I.A., Belousov I.I., Ibishev Kh.S. Testosterone: From Sexuality to Metabolic Control. Rostov-on-Don: Phoenix; 2017). Russian (Коган М.И., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Белоусов И.И., Ибишев Х.С. Тестостерон: от сексуальности к метаболическому контролю. Ростов-на-Дону: Феникс; 2017).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., Mazurina N.V., Andreeva E.N., Bondarenko I.Z., Gusova Z.R., Dzgoeva F.K., Eliseev M.S., Ershova E.V., Zhuravleva M.V., Zakharchuk T.A., Isakov V.A., Klepikova M.V., Komshilova K.A., Krysanova V.S., Nedogoda S.V., Novikova A.M., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Rozhivanov R.V., Romantsova T.I., Ruyatkina L.A., Salasyuk A.S., Sasunova A.N., Smetanina S.A., Starodubova A.V., Suplotova L.A., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Khamoshina M.B., Chechelnitckay S.M., Shestakova E.A., Sheremet'eva E.V. Interdisciplinary Clin. Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021;18(1):5–99. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.К., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Руйаткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5–99).
3. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Rozhivanov R.V., Tereshova A.L., Zilov A.V., Ladygina D.O., Kurbatov D.G. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. Obesity and metabolism. 2017;14(4):83–92. Russian. (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В., Терехова А.Л., Зиллов А.В., Ладыгина Д.О., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Ожирение и метаболизм. 2017;14(4):83–92).
4. Age-related androgen deficiency in men: to treat, not to treat, who to treat? Z.R. Gusova, Kh. S. Ibishev, E.O. Dzantjeva, M.I. Kogan. Bulletin of Urology. 2016; 1: 72–85. Russian (Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: лечить, не лечить, кому лечить? З. Р. Гусова, Х.С. Ибишев, Е.О. Дзантиева, М.И. Коган. Вестник урологии. 2016;1:72–85).
5. The problem of testosterone deficiency and erectile dysfunction in men (literature review). Kh.S. Ibishev, I.A. Khripun, Z.R. Gusova [et al.]. Urology. 2014;6:104–107. Russian (Проблема дефицита тестостерона и эректильной дисфункции у мужчин (обзор литературы). Х.С. Ибишев, И.А. Хрипун, З.Р. Гусова [и др.]. Урология. 2014;6:104–107).
6. Trinick T.R., Jeneley M.R., Welford H., Carruthers M. International web

- survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men. The aging male. 2015;14(1):10–15.
7. Kogan M.I., Ibishev Kh.S. Secondary hypogonadism in patients with damage to the urethra. *Consilium Medicum*. 2007;9(4):50–54. Russian (Коган М.И., Ибишев Х.С. Вторичный гипогонадизм у больных с повреждением мочеиспускательного канала. *Consilium Medicum*. 2007;9(4):50–54).
 8. Ibishev Kh.S., Kogan M.I., Cherny A.A. Clinical features of the course of chronic bacterial prostatitis against the background of testosterone deficiency. *Vestnik Urologii*. 2013;(1):39–45. Russian (Ибишев Х.С., Коган М.И., Черный А.А. Клинические особенности течения хронического бактериального простатита на фоне дефицита тестостерона. *Вестник урологии*. 2013;(1):39–45).
 9. Gusova Z.R., Vorobiev S.V., Khrpun I.A., Dzantseva E.O., Puzryeva V.P., Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Cherny A.A., Belousov I.I. On the role of cytokines in the pathogenesis of metabolic disorders and androgen deficiency in men with obesity and metabolic syndrome. *Fundamental Research*. 2014;10(6):1227–1233; Russian (Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Пузырева В.П., Коган М.И., Ибишев Х.С., Черный А.А., Белоусов И.И. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(6):1227–1233).
 10. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R., et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2018;103(5):1715–1744.
 11. Fedorov A.V. Doping and drugs. *Drug control*. 2017;2:10–21. Russian (Федоров А.В. Допинг и наркотики. *Наркоконтроль*. 2017;2:10–21).
 12. El Osta R., Almont T., Diligent C., et al. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic. Clin. Androl*. 2016;26:2.
 13. Lykhonosov M.P., Babenko A.Y. The medical aspect of using anabolic androgenic steroids in males attending gyms of Saint-Petersburg. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(1):19–30. Russian (Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю. Медицинский аспект использования анаболических андрогенных стероидов у мужчин, посещающих тренажерные залы Санкт-Петербурга. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(1):19–30).
 14. McBride J.A., Coward R.M. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J. Androl*. 2016;18(3):373–380.
 15. Park H.J. Anabolic steroid-induced hypogonadism: a challenge for clinicians. *J. Exerc. Rehabil*. 2018;14(1):2–3.
 16. Zhu Z.G., Zhao Z.G., Pang Q.Y., et al. Predictive significance of serum inhibin B on testicular haploid gamete retrieval outcomes in nonobstructive azoospermic men. *Asian J. Androl*. 2019;21(2):137–142.
 17. Lykhonosov M.P., Babenko A.Yu. Prevalence of anabolic androgenic steroid use, its effect on the male pituitary-gonadal axis, and the possibility of reproductive rehabilitation. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):124–133. Russian (Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю. Распространенность использования андрогенных анаболических стероидов, их влияние на систему гипоталамуса-гипофиза-гонады у мужчин и возможности репродуктивной реабилитации. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(2):124–133).
 18. Likhonosov N.P., Babenko A.Yu., Makaryin V.A., Fedotov Yu.N. Features of the restoration of the pituitary-gonadal system in men after the use of androgenic anabolic steroids. *Endocrinology Problems*. 2020;66(1):104–112. Russian (Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю., Макарын В.А., Федотов Ю.Н. Особенности восстановления системы гипоталамуса-гонады у мужчин после использования андрогенных анаболических стероидов. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):104–112).
 19. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Exogenous androgens and male reproduction. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017;1034:25–28.
 20. Ibishev Kh.S., Volkova N.I., Gusova Z.R. [et al.] Adverse events from the genitourinary organs in men who used testosterone drugs, anabolic steroids for non-medical purposes. *Urology*. 2022;3:92–97. Russian (Ибишев Х.С., Волкова Н.И., Гусова З.Р. [и др.] Нежелательные явления со стороны мочеполовых органов у мужчин, использовавших препараты тестостерона, анаболические стероиды в немедицинских целях. *Урология*. 2022;3:92–97).
 21. Ibishev Kh.S., Sharbabchiev V.A., Paleniy A.I. [et al.] Symptoms of the lower urinary tract as a consequence of the withdrawal of testosterone drugs that have been used for a long time for non-medical purposes. *Journal of Urology*. 2022;10(3):5–12. Russian (Ибишев Х.С., Шарбабчиев В.А., Паленый А.И. [и др.] Симптомы нижних мочевых путей как следствие отмены препаратов тестостерона, длительно применявшихся в немедицинских целях. *Вестник урологии*. 2022;10(3):5–12).
 22. Likhonosov N.P., Babenko A.Yu. Medical aspect of the use of anabolic androgenic steroids in men visiting gyms in St. Petersburg. *Problems of endocrinology*. 2019;65(1):19–30. Russian (Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю. Медицинский аспект использования анаболических андрогенных стероидов у мужчин, посещающих тренажерные залы Санкт-Петербурга. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(1):19–30).
 23. Abrahim O.S., Sousa E.C., Santos A.M. Prevalence of the use of anabolic-androgenic steroids in Brazil: a systematic review. *Subst. Use Misuse*. 2014;49(9):1156–1162.
 24. Nakhaee Mr., Pakravan F., Nakhaee N. Prevalence of use of anabolic steroids by bodybuilders using three methods in a city of Iran. *Addict Health*. 2013;5(3–4):77–82.
 25. Bahri A., Mahfouz M.S., Marran N.M., et al. Prevalence and awareness of anabolic androgenic steroid use among male bodybuilders in Jazan, Saudi Arabia. *Trop. J. Pharm. Res*. 2017;16(6):1425–1430.
 26. Tatem A.J., Beilan J., Kovac J.R., Lipshultz L.I. Management of anabolic steroid-induced infertility: novel strategies for fertility maintenance and recovery. *World J. Mens Health*. 2020;38(2):141–150.
 27. Parkinson A.B., Evans N.A. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Med. Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):644–651.

Поступила 11.06.2023

Принята в печать 16.08.2023

Received 11.06.2023

Accepted 16.08.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

ADVERSE EVENTS AFTER DISCONTINUATION OF TESTOSTERONE PREPARATIONS, USED FOR NON-MEDICAL PURPOSES

V.A. Sharbabchiev², Kh.S. Ibishev¹, N.I. Volkova¹, Z.R. Gusova¹, M.I. Kogan¹

¹Federal State Medical University of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia; ²GBUZ SK «Shpakovskaya RB», Mikhailovsk Stavropol Krai, Russia

Corresponding author: Kh.S. Ibishev – doctor of medical sciences, professor of the department of urology and human reproductive health with the course of pediatric urology-andrology at the Federal State Medical University of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: ibishev22@mail.ru

The review is devoted to the study of modern aspects of the use of testosterone preparations for non-medical purposes. The search was conducted using Medline, PubMed, and EMBASE databases. Data from a literature search indicate that the use of PT for non-medical purposes is an urgent problem of modern urology, affecting the interests of many specialties, since against the background or after the abolition of unjustified use of testosterone drugs in healthy men, undesirable effects are recorded not only in the urinary tract and reproductive organs, but also other organs and systems.

Key words: testosterone, hypogonadism, testosterone deficiency, testosterone preparations, adverse events

The authors declare no conflict of interest. For citation: Sharbabchiev V.A., Ibishev Kh.S., Volkova N.I., Gusova Z.R., Kogan M.I. Adverse events after discontinuation of testosterone preparations, used for non-medical purposes. *Urologia*. 2023;5:131–135.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.131-135>

Информация об авторах:

Шарбабчиев В.А. – врач уролог ГБУЗ СК «Шпаковская РБ», г. Михайловск, Ставропольский край, Россия; e-mail: vlad44405@mail.ru. ORCID ID 0000-0002-9832-8148

Ибишев Х.С. – д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: ibishev22@mail.ru. ORCID ID 0000-0002-2954-842X

Волкова Н.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: n_i_volkova@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-4874-7835

Гусова З.Р. – к.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: docgzzr@yandex.ru. ORCID iD: 0000-0002-2516-2570

Коган М.А. – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (курс детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: dept_kogan@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-1710-0169

Authors Information:

Sharbapchiev V.A. – urologist GBUZ SK «Shpakovskaya RB», Mikhailovsk Stavropol Krai, Russia; e-mail: vlad44405@mail.ru. 0000-0002-9832-8148

Ibishev Kh.S. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health with a course of pediatric urology and andrology, Rostov State Medical

University, Ministry of Health of Russia; Rostov-on-Don, Russia. e-mail: Ibishev22@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-2954-842X

Volkova N.I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases № 3 of Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: n_i_volkova@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-4874-7835

Gusova Z.R. – candidate of medical Sciences, associate professor of the department of urology and human reproductive health with the course of pediatric urology-andrology at the Federal State Medical University of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: docgzzr@yandex.ru. ORCID iD: 0000-0002-2516-2570

Kogan M.I. – Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor; Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of pediatric urology and andrology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dept_kogan@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-1710-0169

РЕЗОЛЮЦИЯ

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

«ПЕРСПЕКТИВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ/НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ В СОВРЕМЕННЫХ РЕАЛИЯХ. ПЕРВЫЙ ГОД ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВЕЗУСТЕН»

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.136-138>

15 сентября 2023 г. в дни проведения Ежегодного XXIII Конгресса Российского общества урологов в Казани состоялось заседание Экспертного совета по перспективам патогенетической терапии гиперактивного мочевого пузыря (ГМП)/ургентного недержания мочи в современных реалиях. Обсуждались итоги первого года применения нового патогенетического лекарственного препарата Везуспен в клинической практике уролога. Экспертный совет прошел под председательством Газимиева Магомеда Алхазуровича — д.м.н., профессора, директора НМИЦ по профилю «урология», заместителя директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), исполнительного директора Российского общества урологов (РОУ).

Участники Экспертного совета:

З. К. Гаджиева — д.м.н., руководитель отдела анализа кадровой политики, образовательных программ и научных исследований НМИЦ по профилю «урология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель исполнительного директора Российского общества урологов (РОУ);
Г. Р. Касян — д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова;
Е. С. Коршунова — к.м.н., доцент, нейроуролог Научного центра неврологии;
Г. Г. Кривобородов — д.м.н., профессор кафедры урологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, зав. отд. урологии РГНКЦ;
И. В. Кузьмин — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»;
Р. В. Салюков — д.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации РНИМУ им. Н. И. Пирогова, научный сотрудник ФГБУ РНЦРР Минздрава России;
Л. Г. Спивак — д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), специалист по проведению клинических исследований лекарственных препаратов;
Е. С. Филиппова — д.м.н., доцент кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

В своей вступительной речи профессор М. А. Газимиев отметил крайнюю актуальность и высокую социальную значимость ГМП/ургентного недержания мочи. М. А. Газимиев упомянул о важности появления в арсенале врача-уролога оригинальных отечественных лекарственных разработок, особенно с учетом современных реалий, когда вопросы импортозамещения выходят на первый план. При этом было подчеркнуто, что новые российские препараты обязательно должны соответствовать международным критериям качества проведения клинических исследований (КИ) и не уступать импортным лекарственным средствам по ключевым критериям эффективности и безопасности.

В рамках Экспертного совета были представлены доклады ведущих специалистов в области урологии/нейроурологии. Доклад д.м.н. З. К. Гаджиевой «Гиперактивный мочевой пузырь — объем проблемы» был посвящен эпидемиологии и распространенности нарушений мочеиспускания у различных категорий пациентов, в особенности ГМП/ургентного недержания мочи, с акцентом на междисциплинарность проблемы.

Частота симптомов ГМП в Европе давно обогнала частоту других распространенных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, бронхиальная астма, сахарный диабет и остеопороз. Наблюдается прямая корреляция выраженности нарушений мочеиспускания с возрастом, что касается не только симптомов наполнения, но и недержания мочи, включая ургентное недержание. Группы пациентов с ургентной симптоматикой — женщины в климактерии, пациентки с различными гинекологическими заболеваниями, такими как миома матки, генитальный эндометриоз (и их сочетание), беременные. По данным исследований З. К. Гаджиевой, частота симптомов ГМП прямо зависит от степени эстрогеновой насыщенности, которая в свою очередь снижается с увеличением длительности постменопаузы. Императивные (ургентные) расстройства мочеиспускания (ГМП и нестабильность уретры) часто встречаются у пациентов с рецидивирующей инфекцией верхних и нижних мочевыводящих путей: по данным собственного исследования З. К. Гаджиевой — у 76,7% пациентов рецидивирующим циститом и необструктивным пиелонефритом, а также у больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Среди пациенток с рецидивирующим необструктивным пиелонефритом с подтвержденным пузырно-мочеточниковым рефлюксом у 31,25% имеет место гиперактивность детрузора как возможная его причина.

В практике эндокринолога около 55% пациентов с сахарным диабетом имеют симптоматику ГМП, которая выявляется в среднем через 5 лет от начала основного заболевания.

Неврологические больные с поражением на супраспинальном (церебральном) и супрасакральном (надкрестцовом) уровнях (например, пациенты с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, травмой спинного мозга, постинсультными состояниями и др.) также часто имеют симптомы гиперактивности мочевого пузыря.

Одна из самых распространенных групп пациентов, встречающихся с симптоматикой ургентности в практике уролога, это пациенты с доброкачественной гиперплазией простаты и инфравезикальной обструкции. По данным исследования З. К. Гаджиевой, практически 60% таких больных имеют уродинамически подтвержденную гиперактивность детрузора (ГД) и даже после трансуретральных операций после устранения инфравезикальной обструкции у 47% больных сохраняются симптомы ГМП из-за подтвержденной ГД.

Все это диктует значимость рассматриваемой членами Экспертного совета проблемы.

Д.м.н., профессор Г. Р. Касян рассказал об основных требованиях и комментариях экспертов Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, возникших в рамках планового пересмотра Клинических рекомендаций по недержанию мочи в 2023 г.

Большая часть комментариев экспертов Минздрава России, полученных членами рабочей группы летом 2023 г., относилась к оформлению документа, соответствию применяемых разделов рубрикатору, единообразию названий разделов Клинических рекомендаций и распределению включенных препаратов в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией (АТХ-классификацией), применяемой Минздравом России при регистрации лекарственных средств. Докладчик обратил внимание на отнесение к единой АТХ группе G04BD «Препараты для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи» лекарственных средств различных фармакологических групп (М-холиноблокаторов, β_3 -агонистов, полипептидов мочевого пузыря), имеющих различный профиль эффективности и безопасности, различные противопоказания и режим дозирования.

Профессор Л. Г. Спивак прочитал доклад об основополагающей роли качества проводимых клинических исследований и их соответствия стандартам Good clinical practice (GCP) для получения достоверных сведений об эффективности и безопасности лекарственных средств. Как подчеркнул докладчик, в настоящее время в РФ досконально соблюдаются международные нормы при регистрации новых лекарственных средств. В качестве примера были приведены особенности дизайна доклинических и многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых клинических регистрационных исследований нового оригинального российского лекарственного препарата Везустен, предназначенного для лечения ГМП, соответствующих всем международным GLP и GCP стандартам, в которых докладчик принимал участие в качестве одного из главных исследователей под руководством академика РАН Д. Ю. Пушкаря. По оценке эксперта, уровень достоверности доказательств эффективности и безопасности данного препарата может соответствовать уровню 1A, что эквивалентно доказательствам, демонстрируемым лекарственными средствами, входящими в мировые стандарты терапии ГМП.

Везустен, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 5 мг, относится к группе лекарственных препаратов для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи (АТХ группа G04BD, РУ ЛП-008223 от 02.06.2022), содержит в качестве действующего вещества полипептиды мочевого пузыря, оказывающие регулирующее влияние на сократительную активность детрузора, уменьшая количество эпизодов недержания мочи, частоту и ургентность мочеиспусканий.

Везустен с 2023 г. применяется врачами-урологами для лечения ГМП в реальной клинической практике.

Д.м.н., профессор Г. Г. Кривобородов, также принимавший участие в регистрационных клинических исследованиях препарата Везустен, в своем сообщении рассказал об эффективности и безопасности препарата у пациентов с ГМП — уменьшении числа эпизодов ургентного недержания мочи, частоты и ургентности позывов к мочеиспусканию при минимально выраженных побочных эффектах.

Профессор Кривобородов сделал акцент на результатах собственных наблюдений отдаленных результатов применения Везустана при ГМП (36 мес.), отметив наличие у препарата эффекта последствие продолжительностью от 3 до 18 мес. Патогенетический эффект препарата Везустен отличает его от других симптоматических лекарственных средств, применяемых при нарушениях мочеиспускания, и может свидетельствовать о выраженной стойкой оптимизации функционального взаимодействия клеток уротелия, субуротелиального пространства, миоцитов детрузора и нейронов, имеющей решающее значение в ощущении наполнения мочевого пузыря, а также в осуществлении контроля над сократительной активностью мочевого пузыря.

В рамках дискуссии обсуждались такие вопросы, как место Везустана в терапии нарушений мочеиспускания, профилизация целевых пациентов, для которых показано применение этого препарата, возможности использования препарата в качестве стартовой терапии в виде монотерапии, либо в комбинации с другими лекарственными средствами (М-холиноблокаторами, агонистами β_3 -адренорецепторов), необходимость включения лекарственного средства в федеральные клинические рекомендации.

Отдельное внимание эксперты обратили на вопрос важности включения полипептидов мочевого пузыря (Везустен) в клинические рекомендации «Недержание мочи» и «Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей» для обеспечения пациентов и врачей российскими инновационными патогенетическими лекарственными средствами с доказанной эффективностью и безопасностью по стандартам GCP.

Экспертами был отмечен высокий профиль безопасности препарата, продемонстрированный в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения: в рутинной клинической практике врачей — урологов РФ в период с января по сентябрь 2023 г. зарегистрировано суммарно 5 случаев развития нежелательных явлений при введении препарата, все — легкой степени тяжести.

Эксперты пришли к выводу, что препарат Везустен наряду с другими стандартными средствами терапии ГМП, входящими в группу лекарственных средств для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи, может быть востребован на российском рынке, обеспечивая врачам и пациентам ряд преимуществ:

- значимый контроль и коррекцию нарушений мочеиспускания при ГМП, сопоставимые по эффективности с приемом симптоматических лекарственных средств;
- высокий профиль безопасности — хорошая переносимость и отсутствие риска развития таких нежелательных явлений, как деменция, сухость во рту, запоры, изменения артериального давления, присущие ряду стандартных симптоматических средств терапии ГМП;

- удобство применения (курсовое введение 3 раза в неделю № 10, имеющее эффект последействия — нет необходимости постоянного приема препарата).

Рекомендации участников Экспертного совета:

- Для снижения выраженности ургентного недержания мочи использовать патогенетическую терапию — курсовое внутримышечное введение лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов мочевого пузыря (препарат Везуспен).
- Применение препарата рекомендовано в рамках зарегистрированной инструкции в качестве стартовой терапии ГМП, а также в комбинации с симптоматическими лекарственными средствами.
- Обосновано применение Везуспена при наличии ограничений к терапии М-холиноблокаторами и агонистами бета3-адренорецепторов или при их недостаточной эффективности. Целесообразно проводить оценку эффективности терапии лекарственными препаратами — регуляторными пептидами мочевого пузыря через 3 нед. после завершения курса.

Вместе с тем эксперты отметили важность продолжения научно-исследовательских инициативных работ по изучению особенностей применения препарата Везуспен у различных групп пациентов, консолидации научных и практических данных и дальнейших публикаций.

В завершение дискуссии эксперты единогласно проголосовали за включение российского лекарственного препарата на основе полипептидов мочевого пузыря (Везуспен) в текущие версии клинических рекомендаций, отметив важность определения корректного профиля пациентов. Также включение российского лекарственного препарата в клинические рекомендации позволит регламентировать назначение полипептидов мочевого пузыря (Везуспен) в рутинной клинической практике врача-уролога и поможет более широкому кругу пациентов получать патогенетическую терапию ГМП/ургентного недержания мочи.

ЮБИЛЕЙ

МЕДВЕДЕВ ВЛАДИМИР ЛЕОНИДОВИЧ (К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

19 сентября 2023 г. исполнилось 65 лет заслуженному врачу Российской Федерации, Герою труда Кубани, главному внештатному специалисту-урологу, главному трансплантологу Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующему кафедрой урологии Кубанского государственного медицинского университета, заместителю главного врача по урологии, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Леонидовичу Медведеву.



В. Л. Медведев, начав свой долгий профессиональный путь еще в 1975 г. в качестве санитара операционного блока в Каргинской участковой больнице, поступил в Читинский Государственный медицинский институт, который успешно окончил в 1983 г. После завершения ординатуры в стенах родного института в 1985 г. профессор В. Л. Медведев

принял решение вернуться на родину и продолжил свой нелегкий труд уже в Ростове-на-Дону, где работал в стенах Ростовской областной клинической больницы и в Областной больнице № 2. В 2000 г. Родина по заслугам оценила титанический труд Владимира Леонидовича: ему присвоили звание «Заслуженный врач Российской Федерации», а в 2004 г. — ученую степень доктора медицинских наук.

В 2006 г. по приглашению академика РАН профессора Владимира Алексеевича Порханова Владимир Леонидович прибыл на кубанскую землю, где организовал и возглавил первый в своем роде на территории ЮФО Краевой уронефрологический центр. Владимир Леонидович создал и наладил необходимые условия для оказания всех видов урологической, нефрологической и трансплантологической помощи населению Краснодарского края. Благодаря Владимиру Леонидовичу на Кубани появились и стали развиваться самые передовые и высокотехнологичные виды оперативных пособий: эндоскопическая, лапароскопическая и робот-ассистированная хирургии. Многие оперативные пособия были выполнены впервые не только в крае, но и в России.

Параллельно с лечебной работой профессор В. Л. Медведев приложил огромные усилия для становления профильного урологического образования в Краснодарском крае. И 10 июля 2008 г. стало знако-

вой датой в истории кубанской урологии: впервые в Кубанском государственном медицинском университете урология была выделена как отдельная дисциплина и образована кафедра урологии ФПК и ППС, естественно, под руководством Владимира Леонидовича Медведева. И теперь благодаря своему руководителю кафедра урологии ежегодно выпускает почти 20 новых высокопрофессиональных специалистов, оказывающих грамотную урологическую помощь на всей территории Краснодарского края и за его пределами. Обучая молодых специалистов, Владимир Леонидович не переставал и сам совершенствоваться, и в 2013 г. ему присвоено ученое звание профессора. Кубанская земля с благодарностью отнеслась к труду Владимира Леонидовича, и в 2016 г. ему присвоено звание «Герой труда Кубани».

В настоящий момент профессор В. Л. Медведев является автором почти 500 печатных работ, регулярно выступает ведущим спикером и экспертом на международных, всероссийских и региональных научно-практических конференциях и мастер-классах. Им создана и возглавлена Ассоциация урологов Кубани, объединившая всех врачей-урологов Краснодарского края и соседних регионов. Также Владимир Леонидович в настоящий момент является заместителем председателя Российского общества урологов по клинической работе и внедрениям, членом Российского общества онкоурологов, Европейской и Американской ассоциаций урологов.

Владимир Леонидович неустанно повышает свой профессиональный уровень, не жалея себя, трудится на благо сограждан и Родины, спасая каждый день человеческие жизни и обучая нелегкой профессии уролога новые поколения молодых врачей.

Коллектив кафедры урологии Кубанского государственного медицинского университета от всей души поздравляет профессора Владимира Леонидовича Медведева с юбилеем, желает крепкого здоровья, новых профессиональных побед, успехов во всех начинаниях и, конечно же, мирного неба над головой.

К поздравлениям присоединяются Президиум и Правление Российского общества урологов, редколлегия журнала «Урология».

ПАМЯТНАЯ ДАТА

ПАМЯТИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА ВАЛЕНТИНА ЯКОВЛЕВИЧА СИМОНОВА (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Валентин Яковлевич Симонов родился 27 сентября 1938 года в городе Сталиногорске (ныне — Новомосковск) Тульской области. После окончания средней школы в 1956 г. работал горнорабочим шахты № 1 «Каменецкая» треста «Сталиногорскуголь». С 1957 по 1960 г. служил в рядах Советской армии. В 1960 г. поступил на лечебный факультет 2-го

МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, закончив его в 1966 г., продолжил обучение в клинической ординатуре на кафедре урологии и оперативной нефрологии 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, а с 1968 по 1970 г. — в аспирантуре на той же кафедре. С 1970 г. занимал должность ассистента, с 1979-го — доцента, с 1984-го — профессора кафедры урологии и оперативной нефрологии 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. С 1985 г. В. Я. Симонов работал в Научно-исследовательском институте урологии Министерства здравоохранения РСФСР в должности заведующего отделением эндоскопических методов диагностики и лечения урологических заболеваний. В 1992 г. профессор В. Я. Симонов возглавил кафедру урологии лечебного факультета РГМУ на базе ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» Департамента здравоохранения города Москвы, где внедрил современные методы обследования и лечения пациентов с урологическими заболеваниями.

В. Я. Симонов проявил себя как высококвалифицированный хирург-уролог, специализировавшийся в области эндоскопических трансуретральных оперативных вмешательств при заболеваниях мочевого пузыря, уретры и предстательной железы. Валентин Яковлевич участвовал в подготовке и работе пленумов, конференций урологов СССР и Российской Федерации. Под его непосредственным руководством на базе НИИ и кафедры урологии подготовлены высококвалифицированные специалисты в области эндоскопической урологии, которые работали и развивали отрасль как во многих уголках нашей страны, так и за рубежом. Профессор В. Я. Симонов проводил большую организаторскую работу. Он был одним из руководителей создания первого отечественного литотриптора «Урат-П», в чем принимали участие более 40 сотрудников НИИ урологии МЗ РСФСР (директор — академик РАМН Н. А. Лопаткин), 7-го ЦВНИАГ МО СССР, Московского радиотехнического института Академии наук СССР, Центрального научно-исследовательского института автоматики и гидравлики.

Всю эту огромную коллективную экспериментальную и клиническую работу по созданию литотриптора в основном координировал профессор В. Я. Симонов. В кратчайшие

сроки опытный образец литотриптора «Урат-П» в сентябре 1987 г. был установлен в НИИ урологии Минздрава РФ для введения в опытную эксплуатацию. После ряда экспериментов на животных, подтвердивших эффективность и безопасность литотриптора, 4 ноября 1987 г. в НИИ урологии был успешно выполнен первый сеанс дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) больному с камнем почки, ознаменовав начало клинической апробации отечественного литотриптора «Урат-П». Первые сеансы ДУВЛ в НИИ урологии Минздрава РФ выполнял профессор В. Я. Симонов. После окончания клинических испытаний с начала января 1988 г. в НИИ урологии было создано отделение дистанционного рентгено-ударно-волнового дробления камней (ОРУДК) в составе отдела, руководимого профессором В. Я. Симоновым, который курировал работу этого подразделения до его перехода на работу заведующим кафедрой урологии лечебного факультета РГМУ.

В. Я. Симонов успешно сочетал профессиональную работу с общественной деятельностью, он являлся членом Президиума Российского общества урологов, членом Европейской ассоциации урологов, членом редколлегий многочисленных научных изданий. Валентин Яковлевич подготовил 7 кандидатов медицинских наук, он — автор 190 научных трудов, 8 изобретений, соавтор учебника по урологии под редакцией академика Н. А. Лопаткина для студентов медицинских высших учебных заведений, за создание которого был удостоен звания Лауреата Государственной премии в области медицины. В 1990 г. в составе коллектива создателей первого отечественного литотриптора «Урат-П» был удостоен Государственной премии СССР в области техники. За заслуги перед советским и российским здравоохранением В. Я. Симонов был награжден медалью «Ветеран труда», имел многочисленные благодарности министерства здравоохранения и председателя правительства страны.

Профессор Симонов был скромным, дружелюбным, справедливым, ответственным, трудолюбивым человеком и руководителем. Он был прекрасным семьянином, воспитавшим двух дочерей и любившим жизнь во всех ее проявлениях. Обе его дочери продолжили семейную традицию, посветив себя профессии врача.

С большой болью отметим, что этот яркий и неординарный человек, уролог-новатор, пионер эндоскопической урологии в нашей стране ушел из жизни в самом расцвете сил, не воплотив многочисленных планов и проектов, — в возрасте 54 лет, скоропостижно скончавшись 7 июля 1993 г.

Память о талантливом ученом, педагоге, прекрасном враче и человеке навсегда сохранится в сердцах не только членов его семьи, многочисленных коллег, учеников, пациентов и друзей, знавших его при жизни, но и среди тех, кто сегодня продолжает его дело.

Похоронен профессор В. Я. Симонов на Троекуровском кладбище Москвы.

*Президиум и Правление Российского общества урологов,
редколлегия журнала «Урология».*

ТЫ НИКОГДА НЕ ЗНАЕШЬ,
ГДЕ ЭТО СЛУЧИТСЯ...

ГАМП



ВЕЗУСТЕН® ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГМП

Удобный курс: инъекции 3 раза в неделю.
Полный курс 10 инъекций

- Органоспецифическое действие на ткани мочевого пузыря
- Снижение симптоматики по шкале TUFS более чем на 20%
- Снижение суточного количества эпизодов недержания мочи на 50% и более
- Нарастание терапевтического эффекта даже после окончания курса терапии



PeptidPRO® ТОНКОЕ ПОНИМАНИЕ ЖИЗНИ

РЕКЛАМА

Д.Ю. Пушкарь, Ю.А. Куприянов, С.И. Гамидов, Г.Г. Кривобородов, Л.Г. Сливак, С.Х. Аль-Шукри и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везуспен® у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Урология 2022;3:42-51 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.3.42-51>

Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

Патогенетическое действие¹

1 КАПСУЛА
в день¹

2 ПОКАЗАНИЯ
– доброкачественная гиперплазия
предстательной железы¹
– хронический простатит¹

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ТЕРАПИИ
НЕ ОГРАНИЧЕНА¹**



* Для устранения дисурических симптомов при хроническом простатите.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Простамол® Уно от 31.03.2022.

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Простамол® Уно (МНН: пальмы ползучей плодов экстракт). **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы I и II стадий; устранение дисурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная полиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. В редких случаях – дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога (при приеме натощак). **Способ применения и дозы:** Препарат Простамол® Уно применяют по 1 капсуле (320 мг) 1 раз в сутки в одно и то же время, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Длительность курса лечения не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОСТАМОЛ® УНО ОТ 31.03.2022.

РЕКЛАМА. Информация для специалистов здравоохранения. RU-PROS-13-2023-v01-print, утверждено 16.06.2023.

**М БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/ А. Менарини»,
123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00,
факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>