



УРОЛОГИЯ



1

• МОСКВА •

2023

УРОЛОГИЯ

Двухмесячный научно-практический журнал

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1923 г.

1

ЯНВАРЬ-ФЕВРАЛЬ
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. Г. КРИБОБОРДОВ, 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, СТР.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

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. (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)
Л. А. СИНЯКОВА, д.м.н., проф. (Москва)
А. В. СТРОЦКИЙ, д.м.н., проф. (Минск)
CH.R. SHAPPLE, проф. (United Kingdom)
M.P. WIRTH, проф. (Germany)
Б. У. ШАЛЕКЕНОВ, член-корр. НАН Республики
Казахстан, д.м.н., проф. (Алматы)

Журнал «Урология» входит в Перечень журналов, рекомендованных ВАК для публикации результатов исследований кандидатских и докторских диссертаций. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,940; пятилетний импакт-фактор РИНЦ 0,700.

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

Подписные индексы по каталогу АО «Почта России»
Индекс P9485

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: Челюканова 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»
Тел. (495) 786-25-57

**Руководитель Департамента по
рекламе в медицинской прессе:**
Дивалекева 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»

UROLOGIJA

Bi-monthly peer-reviewed scientific medical journal

FOUNDED IN JANUARY 1923

1

JANUARY-FEBRUARY

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. GRIGOREV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
S. P. DARENKOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
A. V. ZAITSEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
KH. 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. I. 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

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. (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. SALYUKOV, PhD (Moscow);
L. A. SINYAKOVA, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
A. V. STROTSKII, Dr.Med.Sci., Prof. (Minsk);
Ch. R. CHAPPLE, Prof. (United Kingdom);
M. P. WIRTH, Prof. (Germany);
B. U. SHALEKENOV, Corr. Member of NAS of Kazakhstan, Dr.Med.Sci., Prof. (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 — 0,700; the two-year impact factor — 0,940.

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 от 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"
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 I. 14.
Printed in LLC "Borus-Print",
115201, Moscow, 1st Kotlyakovsky 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".

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.И. Коган, Х.С. Ибишев, Ю.Л. Набока, И.А. Гудима, Р.С. Исмаилов. Расширенное бактериологическое исследование как ключ к пересмотру антибактериальной терапии хронического бактериального простатита

5

Т.А. Гяургиев, А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко. Эффективность различных режимов цитокинотерапии в комплексном лечении мужчин с хроническим абактериальным простатитом

12

И.С. Шорманов, С.В. Куликов, А.С. Соловьёв. Функциональная морфология мочевого пузыря и его сосудистой системы в аспектах возрастных изменений и эволюции ДГПЖ

20

А.А. Серебряков, В.М. Мирошников, А.В. Коханов, А.О. Догадина, К.Н. Мехтиев. Эффекты антимикробного пептида из лактоферрина в сыворотке крови и моче пациентов с почечной коликой при уролитиазе и пиелонефрите

28

Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин, А.С. Шульгин, Г.В. Ковалев, И.А. Лабетов, Р.А. Шахалиев. Хирургия пролапса тазовых органов вагинальным доступом в специализированном центре: эволюция имплантов от «XL до XS»

34

Е.В. Кульчавеня, С.Ю. Шевченко. Влияние вируса SARS-CoV-2 на мочевой пузырь

41

АНДРОЛОГИЯ

М.Н. Рустамов, О.Ф. Галиуллин, А.З. Винаров. Эякуляторные нарушения после оперативного лечения гиперплазии простаты

46

А.И. Неймарк, А.В. Давыдов, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев, М.А. Мельник, И.В. Каблова, Д.В. Борисенко, С.Г. Тупякова, Ю.С. Ковалева. Спермопротективные свойства препарата Простатекс у пациентов с хроническим абактериальным простатитом

54

Ю.А. Хоченкова, Ю.С. Мачкова, Д.А. Хоченков, Т.А. Сидорова, Э.Р. Сафарова, Н.А. Бастрикова, К.В. Коржова. Исследование механизмов действия препарата Фертивелл in vivo

60

ЭНДОУРОЛОГИЯ

Н.Е. Калинин, С.Х. Али, А.М. Дымов, Д.В. Чиненов, Г.Н. Акопян, М.А. Газимиев. Пункционный доступ новой малотравматичной иглой MG при мини-перкутанной нефролитотрипсии

71

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

Д.А. Лебедев, И.Б. Осипов, М.И. Комиссаров, С.А. Сарычев, Л.А. Алексеева, М.В. Лифанова, Н.В. Нестерова. Лечение первичного обструктивного мегауретера у детей методом баллонной дилатации

76

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

А.Г. Мартов, С.В. Дутов, Ш.З. Хайридин, С.К. Яровой, А. С. Андронов, С.И. Козачихина, М.М. Адилханов, С.Э. Восканян. Перкутанная нефролитотрипсия у пациента, перенесшего трансплантацию печени

83

А.А. Подойницын, Э.А. Мамедов, Н.А. Амосов, С.В. Гармаш, Д.А. Кузнецова, Е.В. Шпот, Г.А. Машин, П.Ш. Мальсагова. Клиническое наблюдение: некроз мочевого пузыря после эмболизации предстательной железы у пациента с гиперплазией простаты

88

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

M.I. Kogan, Kh.S. Ibishev, Yu.L. Naboka, I.A. Gudima, R.S. Ismailov. Extended culture study as a keypoint to rethinking antibiotic therapy for chronic bacterial prostatitis

5

T.A. Gyaurgiev, A.V. Kuzmenko, V.V. Kuzmenko. The efficiency of various cytokine therapy regimens in the complex treatment of men with chronic abacterial prostatitis

12

I.S. Shormanov, S.V. Kulikov, A.S. Soloviev. Functional morphology of the bladder and its vascular system in relation to age changes and evolution of BPH

20

A.A. Serebryakov, V.M. Miroshnikov, A.V. Kokhanov, A.O. Dogadina, K.N. Mehdiyev. Effects of antimicrobial peptide from lactoferrin in blood serum and urine in patients with renal colica with urolithiasis and pyelonephritis

28

D.D. Shkarupa, N.D. Kubin, A.S. Shulgin, G.V. Kovalev, I.A. Labetov, R.A. Shakhaliyev. Vaginal access pelvic organ prolapse repair at the high-volume center: evolution of implants from «XL to XS»

34

E.V. Kulchavenya, S.Yu. Shevchenko. Impact of the SARS-CoV-2 virus on the urinary bladder

41

ANDROLOGY

M.N. Rustamov, O.F. Galiullin, A.Z. Vinarov. Ejaculatory disorders after surgical treatment of benign prostatic hyperplasia

46

A.I. Neymark, A.V. Davydov, B.A. Neymark, N.A. Nozdrachev, M.A. Mel'nik, I. V. Kablova, D.V. Borisenko, S.G. Tupyakova, Yu.S. Kovaleva. Spermoprotective properties of Prostatex in patients with chronic abacterial prostatitis

54

Yu.A. Khochenkova, Yu.S. Machkova, D.A. Khochenkova, T.A. Sidorova, E.R. Safarova, N.A. Bastrikova, K.V. Korzhova. A study of the mechanisms of action of Fertiwell in vivo

60

ENDOUROLOGY

N.E. Kalinin, S.H. Ali, A.M. Dymov, D.V. Chinenov, G.N. Akopyan, M.A. Gazimiev. Puncture access with a new atraumatic needle MG for mini-percutaneous nephrolithotomy

71

PEDIATRIC UROLOGY

D.A. Lebedev, I.B. Osipov, M.I. Komissarov, S.A. Sarychev, L.A. Alekseeva, M.V. Lifanova, N.V. Nesterova. Balloon dilation treatment of primary obstructive megaureter in children

76

CLINICAL CASE

A.G. Martov, S.V. Dutov, Sh.Z. Khayridinov, S.K. Yarovoy, A.S. Andronov, S.I. Kozachikhina, M.M. Adilkhanov, S.E. Voskanyan. Percutaneous nephrolithotomy in a patient after liver transplantation

83

A.A. Podoynicin, E.A. Mamedov, N.A. Amosov, S.V. Garmash, D.A. Kuznecova, E.V. Shpot, G.A. Mashin, P.Sh. Maltsagova. Clinical case: bladder necrosis after prostate embolization in a patient with prostatic hyperplasia

88

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Ж.П. Авазханов, И.А. Поваго.** Onlay пластика протяженных стриктур мочеточника 92
- С.В. Попов, И.Н. Орлов, Т.М. Топузов, С.М. Малевич, Д.Ю. Чернышева.** Современные аспекты диагностики и лечения инфаркта почки 101

ЛЕКЦИИ

- И.Ш. Бядретдинов, С.В. Котов.** Современные методы определения положительного хирургического края во время выполнения радикальной простатэктомии 106
- В.Б. Бердичевский, Б.А. Бердичевский, Е.В. Сапоженкова, В.А. Шидин, А.Р. Гоняев, И.В. Павлова, А.Л. Болдырев.** Физиология вегетативной регуляции функций почек и мочевого пузыря. Клиническая значимость 114

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

- И.Н. Ткачук.** Знаменательные и юбилейные даты в истории урологии и пограничных специальностей в 2023 году. Часть 1 119
- М.И. Давидов.** Знаменательные и юбилейные даты в истории урологии и пограничных специальностей в 2023 году. Часть 2 122

LITERATURE REVIEWS

- B.G. Guliev, B.K. Komyakov, Zh.P. Avazkhanov, I.A. Povago.** Ureteroplasty using onlay graft for long ureteral strictures
- S.V. Popov, I.N. Orlov, T.M. Topuzov, S.M. Malevich, D.Yu. Chernysheva.** Modern aspects of diagnostics and treatment of renal infarction

LECTURES

- I.S. Byadretdinov, S.V. Kotov.** Modern methods for determining the positive surgical margin during radical prostatectomy
- V.B. Berdichevsky, B.A. Berdichevsky, Ye.V. Sapozhenkova, V.A. Shidin, A.R. Gonyaev, I.V. Pavlova, A.L. Boldyrev.** Physiology of autonomic regulation of kidney and bladder functions and its clinical significance

COMMEMORATIVE AND JUBILEE DATES

- I.N. Tkachuk.** Memorable dates and anniversaries in the history of urology and related specialities in 2023. Part 1
- M.I. Davidov.** Memorable dates and anniversaries in the history of urology and related specialities in 2023. Part 2

РАСШИРЕННОЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАК КЛЮЧ К ПЕРЕСМОТРУ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Автор для связи: Р. С. Исмаилов — к.м.н.; ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; email: dr.ruslan.ismailov@gmail.com

Цель исследования. Сравнить микробиологическую эффективность стандартной и таргетной антибактериальной терапии (АБТ) на основании сопоставления результатов расширенного бактериологического исследования биоматериала от пациентов с хроническим бактериальным простатитом (ХБП) до и после лечения.

Материалы и методы. Дизайн исследования: одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование. В исследование были включены 60 пациентов с ХБП в возрасте от 20 до 45 лет. Всем больным проведено первичное обследование: анкетирование, 4-стаканный тест Meares–Statey, расширенное бактериологическое исследование образцов биоматериала, определение чувствительности к антибактериальным препаратам. После первичного обследования пациенты были случайным образом распределены на две группы (30/30 пациентов). В группе 1 антибактериальные препараты назначали согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по урологическим инфекциям (монотерапия), в группе 2 — согласно результатам антибиотикограммы (моно- или комбинированная терапия). Оценку эффективности лечения и контрольное бактериологическое исследование секрета простаты (СП) проводили через 3 месяца после окончания терапии.

Результаты. В группах 1 и 2 в СП идентифицировано 9 и 10 аэробов, 8 и 9 анаэробов соответственно. Обсемененность образцов $\geq 10^3$ КОЕ/мл была установлена в группах 1 и 2 для 5 и 10 аэробов, 7 и 8 анаэробов соответственно. Самый высокий уровень чувствительности бактерий был определен к моксифлоксацину, офлоксацину и левофлоксацину. Цефиксим оказался наиболее активным в отношении анаэробов. После лечения существенных изменений в бактериальном спектре в обеих группах не наблюдалось. Более достоверное снижение частоты выявления микроорганизмов и обсемененности образцов наблюдалось у пациентов в группе 2 после проведения таргетной АБТ.

Вывод. Таргетная АБТ, основанная на расширенном бактериологическом исследовании, может быть эффективной альтернативой стандартной АБТ, представленной в клинических рекомендациях, для лечения ХБП.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикограмма, бактерии, лекарственная устойчивость, макролиды, питательные среды, секрет простаты, простатит, фторхинолоны, цефалоспорины

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Исмаилов Р.С. Расширенное бактериологическое исследование как ключ к пересмотру антибактериальной терапии хронического бактериального простатита. Урология. 2023;1:5–11

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.5-11>

Введение. Традиционно антибактериальная терапия (АБТ) при хроническом бактериальном простатите (ХБП) нацелена на подавление роста и размножения и/или элиминацию узкого спектра наиболее изученных и легкокультивируемых облигатных уропатогенов. Данный спектр представлен различными видами семейства *Enterobacteriaceae*, единичными таксонами грампозитивной микрофлоры, в некоторых случаях — неферментирующими грамотрицательными бактериями, в частности *Pseudomonas aeruginosa* [1, 2]. Также доказано, что к манифестации заболевания причастны и некоторые возбудители, передаваемые половым путем [3].

Вместе с тем в ряде публикаций представлены убедительные данные о роли различных видов *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., некоторых анаэробов, вирусов и грибов в развитии ХБП [4, 5]. Однако, новые исследования и публикации по вопросу этиологической структуры ХБП глобально не меняют существующую многие десятилетия парадигму о доминирующей роли *Enterobacteriaceae*, следствием чего являются следующие стереотипы: 1) ХБП — это, как правило, моноинфекция, вызываемая одним из

уропатогенов; 2) АБТ в подавляющем большинстве случаев направлена на элиминацию энтеробактерий — каузативных уропатогенов ХБП. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов по урологическим инфекциям (EAU Guidelines on Urological Infections) и рекомендациям Ассоциации американских семейных врачей (Association of American Family Physician), основными препаратами лечения ХБП определены фторхинолоны (ФХ) [6, 7]. Однако препараты данной группы действительно эффективны только у пациентов с первичным ХБП.

В свою очередь при рецидивирующем ХБП многофакторность патогенеза и появление полирезистентной микрофлоры, в частности карбапенем-резистентных (CREB) и БЛРС-продуцирующих (ESBL) *Enterobacteriaceae*, мультирезистентных *Escherichia coli* и *P. aeruginosa*, ванкомицин-резистентных *Enterococcus* и некоторых других микроорганизмов, обуславливает неудачи АБТ [8–12]. В целом эффективность АБТ при ХБП оценивается на уровне 60,0% [4].

Поэтому в терапии ХБП продолжается поиск альтернативных вариантов лечения с использованием антибакте-

риальных препаратов. В случае минимальной торпидной эффективности стандартной АБТ или рецидивирующих эпизодов ХБП эти альтернативные схемы могут выступать в качестве второй или в отдельных случаях первой линии для достижения положительного клинического результата. В то же время существует предположение об изначально ошибочной позиции, определяющей этиологию заболевания на основе стандартной бактериологии. Данные исследований демонстрируют значительные различия между общепринятым этиологическим спектром и современным микробным пейзажем, верифицируемым в биоматериале пациентов с ХБП при использовании расширенной бактериологии [13, 14]. Это приводит не только к верификации узкого спектра патогенов при ХБП, но и к назначению антибактериальных препаратов, действующих именно на данный спектр микроорганизмов.

Цель исследования: сравнить микробиологическую эффективность стандартной и таргетной антибактериальной терапии на основании сопоставления результатов расширенного бактериологического исследования биоматериала пациентов с ХБП до и после лечения.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Одноцентровое обсервационное сравнительное исследование (2012–2019).

Этическое заявление. Исследование одобрено Этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 17/12 от 04.12.2012) и соответствует положениям Хельсинкской декларации (в редакции Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и разрешение на публикацию персональных медицинских данных.

Характеристика выборки. В исследование включены 60 пациентов в возрасте 20–45 лет с ХБП.

Критерии включения: наличие симптомов, характерных для простатита, длительностью более 3 мес.; боль в «типичных локализациях»: промежности и/или надлонной области, отраженная в мошонку, крестец, паховые области; симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП), лейкоцитурии, позитивной культуры постмассажной мочи (ПММ), с более чем 10-кратным доминированием обсемененности ПММ над 1 и 2 порциями пробы Meares–Stamey.

Критерии исключения: острые инфекции нижних мочевых путей и половых органов; инфекции, передаваемые половым путем; рак простаты; сердечная/почечная/печеночная недостаточность; предшествующие хирургические вмешательства на простате и нижних мочевых путях (не позднее чем за 3 месяца до исследования); лучевая терапия; лекарственная, алкогольная зависимости; наличие аллергических реакций на антибактериальные препараты (АБП).

Обследование. Каждый пациент проходил инициальное (на диагностическом этапе) и контрольное обследования (через 3 мес. после окончания лечения). Пациенты на первом визите заполняли валидированные опросники NIH-CPSI, IPSS-QoL, IIEF-5. У всех обследуемых пациентов получение биоматериала для анализа осуществляли посредством 4-стаканной пробы Meares–Stamey. В каждом образце биоматериала определяли количество лейкоцитов.

Бактериологическое исследование уретральной, пузырной и постмассажной мочи всем пациентам проводили на расширенном наборе ($n=12$) питательных сред для аэробных и анаэробных бактерий (HiMedia Laboratories Ltd., Махараштра, Индия), соответственно в аэробных и анаэробных условиях культивирования (AnaeroHiGas Pack, HiMedia, HiMedia Laboratories Ltd., Махараштра, Индия) с

целью максимально возможной идентификации микроорганизмов. Для сопоставления динамики показателей обсемененности и частоты идентификации микроорганизмов использованы данные по ПММ.

Постановку индивидуальных антибиотикограмм проводили с целью оценки чувствительности идентифицированных микроорганизмов к 13 АБП: 6 фторхинолонам (ФХ), 2 макролидам (МЛД) и по 1 представителю групп пероральных цефалоспоринов (ЦЕФ), производных фосфоновой кислоты и нитрофуранов, тетрациклинам и гликопептидам. Показатели минимальной ингибирующей концентрации определяли посредством диско-диффузионного метода на агаровой среде Mueller–Hinton в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI), Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) с помощью стандартных дисков «HiMedia» (HiMedia Laboratories Ltd., Махараштра, Индия).

Рандомизация и терапия

После инициального обследования все пациенты были рандомно разделены на две группы. В обеих группах осуществляли терапию по стандартной схеме: АБП (с учетом данных индивидуальных антибиотикограмм) + α -адреноблокатор + нестероидный противовоспалительный препарат.

В группе 1 проводили терапию одним из ФХ (левофлоксацин, офлоксацин или ципрофлоксацин), направленную исключительно на подавление каузативных уропатогенов с учетом именно их чувствительности. В группе 2 применяли либо монотерапию ФХ (левофлоксацин или офлоксацин), либо сочетание одного из ФХ с пероральным ЦЕФ (цефиксим), либо комбинацию МЛД (азитромицин) с ЦЕФ (цефиксим) на основании чувствительности всех идентифицированных в биоматериале бактерий, таким образом обеспечивая воздействие АБП/АБПов на весь спектр микроорганизмов. Спектр и частота использования АБП и их комбинаций в группах представлены в *табл. 1*. Медикаментозную терапию проводили в течение 1 мес. Весь спектр обследования повторяли на контрольном визите через 3 мес. после окончания терапии.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью прикладного пакета Statistica 10.2 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США). Нормальность распределения показателей определяли с помощью тестов Shapiro–Wilk и Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде среднего (M) и стандартного отклонений (SD), в таблицах — $M \pm SD$. Сравнение независимых переменных в группах проводили с помощью статистических методов: t -критерия Student (unpaired and paired t -test для зависимых и независимых выборок), Pearson's χ^2 -test. Принятый уровень достоверности $p < 0,05$ при $\alpha = 0,05$.

Результаты. Исходно (при первичном обращении) в ПММ у пациентов группы 1 верифицировано 9 таксонов аэробных микроорганизмов, 8 — анаэробных, в группе 2 — 10 аэробных и 9 анаэробных. Показатель обсемененности ПММ $\geq 10^3$ КОЕ/мл в группе 1 регистрировали для 5 аэробов и 7 анаэробов, в группе 2 — для 10 и 8 таксонов соответственно. Данные индивидуальной антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных из ПММ в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл у пациентов обеих групп представлены в *табл. 2*. Антибиотикочувствительность каузативных патогенов

Антибактериальные препараты, применяемые в терапии в двух группах

Т а б л и ц а 1

Антибактериальные препараты	Группа 1 (n=30)		Группа 2 (n=30)	
	n	частота (%)	n	частота (%)
Левифлоксацин 500 мг 1 раз/сут.	15	50,0	3	10,0
Офлоксацин 400 мг 2 раза/сут.	8	26,7	9	30,0
Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза/сут.	7	23,3	—	—
Офлоксацин+Цефиксим 400+400 мг 1 раз/сут.	—	—	6	20,0
Левифлоксацин+Цефиксим 500+400 мг 1 раз/сут.	—	—	4	13,3
Азитромицин+Цефиксим 500+400 мг 1 раз/сут.	—	—	8	26,7

Enterobacteriaceae к ФХ распределилась по вектору: моксифлоксацин → офлоксацин → левофлоксацин → ломефлоксацин → ципрофлоксацин. Практически 50,0% выделенных микроорганизмов были чувствительны к левофлоксацину и более 80,0% — к офлоксацину. В отношении анаэробных бактерий наибольшей активностью обладал цефиксим (91,9%).

Результаты первичного и повторного культуральных исследований ПММ приведены в табл. 3.

В группе 1 пациентов, получавших только ФХ, в кластере аэробов наблюдалось снижение частот обнаружения пяти таксонов, но с достоверными ($p<0,05$) показателями только для одного из них — *Klebsiella* spp. На контрольном визите в ПММ отмечено изменение в спектре микроорганизмов только за счет увеличения ($p<0,05$) частоты обнаружения

Citrobacter spp. и появления таксона коагулазонегативных стафилококков (КоНС) — *Staphylococcus xylosus*. В анаэробном кластере микроорганизмов частота верификации большинства таксонов (пяти из восьми) за исключением *Bacteroides* spp. и *Fusobacterium* spp. достоверно повысилась ($p<0,05$) для *Eubacterium* spp. и *Prevotella* spp. Таким образом, к 3-му месяцу наблюдения определено достоверное снижение частоты идентификации в биоматериале для 5 аэробов и 4 анаэробов.

В группе 2 на контрольном визите спектр микроорганизмов в ПММ практически не изменился, за исключением элиминации *Enterobacter aerogenes* и идентификации *Staphylococcus equorum*. Среди 10 аэробных микроорганизмов снизилась частота обнаружения 6 таксонов с достоверными значениями только для 4 микроорганизмов.

Антибактериальная чувствительность микроорганизмов, выделенных из биоматериала больных при первичном обследовании

Т а б л и ц а 2

Антибактериальные препараты	Микроорганизмы [семейства, кластеры]				
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterococcaceae</i>	CoNS	<i>Corynebacteriaceae</i>	Анаэробы
Фторхинолоны ^{a), b)}					
Ципрофлоксацин	30,0	—	—	—	—
Левифлоксацин	48,4	49,0	51,4	—	—
Офлоксацин	81,7	56,8	82,8	—	—
Ломефлоксацин	40,9	—	—	—	—
Моксифлоксацин	96,6	91,2	88,6	95,4	94,5
Норфлоксацин	—	—	—	—	—
Цефалоспорины 3 поколения ^{a)}					
Цефиксим	73,3	—	57,1	59,0	91,9
Производные фосфоновой кислоты ^{a)}					
Фосфомидин	48,4	41,0	—	—	—
Тетрациклины ^{b)}					
Доксициклин	—	62,6	—	—	83,7
Производные нитрофурана ^{a), b)}					
Нитрофурантоин	—	35,4	—	—	—
Гликопептиды ^{a)}					
Ванкомицин	—	46,8	—	—	—
Макролиды ^{b)}					
Эритромицин	—	—	—	79,4	—
Азитромицин	—	—	—	—	83,7

Примечания. CoNS — коагулазонегативные стафилококки, (—) — чувствительность не превышала 30%.

^{a)} — бактерицидная активность, ^{b)} — бактериостатическая активность.

Изменения микробной нагрузки (lgKOE/мл) и частоты выявления (%) микроорганизмов в двух группах до и после антибактериальной терапии

Микроорганизмы	Группа 1 (n=30)				Группа 2 (n=30)			
	исходно		3 мес. (после терапии)		исходно		3 мес. (после терапии)	
	lgKOE/мл (M±SD)	частота (%)	lgKOE/мл (M±SD)	частота (%)	lgKOE/мл (M±SD)	частота (%)	lgKOE/мл (M±SD)	частота (%)
Аэробы								
(EBC) <i>E. coli</i>	4,7±0,3	40,0	2,5±0,4↓	33,3↓	4,5±0,5	33,3	2,0±0,1↓	6,7↓
(EBC) <i>Klebsiella</i> spp.	2,0±0,1	6,7	1,0±0,1↓	3,3↓	4,0±0,1	3,3	2,0±0,1↓	3,3
(EBC) <i>Citrobacter</i> spp.	3,0±0,1	3,3	1,5±0,3↓	6,7↑	—	—	—	—
(EBC) <i>E. aerogenes</i>	—	—	—	—	4,0±0,1	3,3	—	—
(Gram+ B) <i>Corynebacterium</i> spp.	3,5±0,5	56,7	3,1±0,4↓	56,7	4,0±0,1	73,3	1,8±0,3↓	66,7↓
(CoNS) <i>S. haemolyticus</i>	3,1±0,1	63,3	2,1±0,3↓	63,3	3,2±0,2	66,7	2,3±0,4	76,7↑
(CoNS) <i>S. epidermidis</i>	2,3±0,4	33,3	1,6±0,5↓	26,7↓	3,6±0,3	26,7	1,4±0,4↓	23,3↓
(CoNS) <i>S. warneri</i>	2,5±0,3	26,7	1,6±0,4↓	16,7↓	3,7±0,2	10,0	2,0±0,1↓	3,3↓
(CoNS) <i>S. lentus</i>	2,7±0,7	20,0	—	—	4,0±0,1	3,3	2,0±0,1↓	3,3
(CoNS) <i>S. xylosum</i>	—	—	1,0±0,1	6,7↑	3,7±0,7	10,0	1,0±0,1↓	3,3↓
(CoNS) <i>S. equorum</i>	—	—	—	—	—	—	1,0±0,1↑	3,3
(ECC) <i>Enterococcus</i> spp.	3,9±0,3	46,7	2,3±0,3↓	53,3↑	3,3±0,2	53,3	1,8±0,4↓	33,3↓
Анаэробы								
<i>Peptococcus</i> spp.	3,1±0,2	66,7	3,6±0,6↑	70,0↑	3,3±0,4	60,0	1,8±0,3↓	56,7↓
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4,0±0,1	60,0	4,2±0,2↑	70,0↑	5,0±0,1	63,3	1,9±0,5↓	66,7↑
<i>Propionibacterium</i> spp.	3,7±0,5	50,0	4,9±0,7↑	53,3↑	4,4±0,2	76,7	1,7±0,7↓	66,7↓
<i>Eubacterium</i> spp.	4,7±0,3	20,0	4,9±0,6↑	33,3↑	5,5±0,3	6,7	1,0±0,1↓	3,3↓
<i>Prevotella</i> spp.	3,6±0,4	16,7	4,0±0,1↑	26,7↑	4,5±0,5	6,7	2,0±0,1↓	3,3↓
<i>Veillonella</i> spp.	3,8±0,5	16,7	4,7±0,3↑	13,3↓	4,2±0,6	20,0	2,0±0,1↓	20,0
<i>Bacteroides</i> spp.	1,0±0,1	6,7	2,5±0,5↑	6,7	6,0±0,1	6,7	2,0±0,1↓	6,7
<i>Fusobacterium</i> spp.	4,0±0,1	3,3	5,0±0,1↑	3,3	4,0±0,1	3,3	2,0±0,1↓	3,3
<i>Mobiluncus</i> spp.	—	—	—	—	1,0±0,1	3,3	—	—

Примечания: 1) полужирным выделены внутригрупповые достоверные различия между показателями ($p < 0,05$); 2) ↑/↓ — динамика изменения показателей (увеличение/уменьшение); 3) EBC — Enterobacteriaceae, CoNS — коагулазоотрицательные стафилококки, ECC — Enterococcaceae, Gram+B — грамположительные палочки.

Значимый ($p < 0,05$) прирост частоты выявляемости отмечен только у *Staphylococcus haemolyticus*, но со снижением количественных показателей. В анаэробном кластере по сравнению с аналогичными показателями группы 1 снижаются частоты обнаружения четырех таксонов из восьми с достоверными значениями для *Propionibacterium* spp., *Prevotella* spp. и *Eubacterium* spp. Четко прослеживается закономерность снижения ($p < 0,05$) бактериурии в ПММ как для аэробов, так и для анаэробов.

Обсуждение. При расширенном бактериологическом исследовании в двух группах в ПММ обнаружен 21 таксон микроорганизмов. В порядке убывания по совокупной частоте идентификации они расположились по вектору: анаэробы (100,0%), КоНС (86,7%), *Corynebacterium* spp. (65,0%), *Enterococcus* spp. (50,0%), Enterobacteriaceae (45,0%).

Таким образом, анаэробы и КоНС явились доминирующими в ПММ при ХБП. Полученные данные не коррелируют с концепцией ряда исследований о преобладающей роли Enterobacteriaceae при ХБП. Так, A. Trinchieri et assoc. (2021) при исследовании 1027 изолятов из ПММ, секрета простаты (СП), эякулята и уретры определили преобладание *E. coli* (31,0%) и *Enterococcus* spp. (22,0%). Также K. Stamatiou et al. (2019) при исследовании 389 пациентов с ХБП установили, что в ПММ/СП (465 образцов) доминировали *E. coli* (142/465 образцов) и *E. faecalis* (102/465). Значительно реже в обоих исследованиях были выделены облигатные уропатогены *Klebsiella* spp., *Proteus*

spp. и *Pseudomonas aeruginosa*. Однако K. Stamatiou et al. (2019) среди иных кластеров микроорганизмов также значительно часто идентифицировали КоНС (108/465 образцов). Необходимо отметить, что в данных работах анаэробы не определялись в связи с особенностями проведения бактериологического исследования [11, 15].

Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов по урологическим инфекциям (EAU Guidelines on Urological Infections), КоНС, *Corynebacterium* spp. и анаэробы относятся к дебатрируемым микроорганизмам, т.е. их способность вызывать развитие релевантного воспалительного процесса в простате остается дискуссионной [7]. Авторские коллективы приводят различные данные исследований, по результатам которых формируются контрверсии о простатотропном патогенном потенциале отдельных дебатрируемых микроорганизмов (анаэробов, внутриклеточных патогенов, КоНС, *Corynebacterium* spp., *Peptococcus* spp., вирусов и др.) [13–16]. Тем не менее не во всех случаях у пациентов с симптомами, характерными для простатита, в биоматериале верифицируют каузативные уропатогены, но в свою очередь выявляют дебатрируемые микроорганизмы или бактерии с «неизвестной простатотропной патогенностью» [17–19]. В таком случае необходимо ли нам следовать стандартным протоколам АБТ для ХБП? Мы полагаем, что в таких случаях целесообразно формировать индивидуальную лечебную траекторию с учетом антибиотикочувствительности, фармакокинети-

ки, принципов потенцирования/синергии АБП и спектра антибактериальной активности.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы нами на основании анализа антибиотикограмм отмечено четыре АБП с наиболее значительной (по частоте) и обширной (по охвату) противомикробной активностью (представлены в порядке убывания, $\max - \min$) к верифицированным в ПММ таксонам микроорганизмов: моксифлоксацин (КоНС 88,6% — *Enterobacteriaceae* 96,6%), цефиксим (*Enterococcaeae* <30% — анаэробы 91,9%), офлоксацин (*Corynebacteriaceae*/анаэробы <30% — КоНС 82,8%) и левофлоксацин (*Corynebacteriaceae*/анаэробы <30% — КоНС 51,4%). Действительно, моксифлоксацин является ультимативным АБП, обладающим гибридным бактерицидным и бактериостатическим эффектами, особенно в отношении грамположительных кокков и анаэробов. Необходимо отметить его способность накапливаться в ткани и секрете простаты благодаря своей липофильности по сравнению с другими ФХ [20]. Однако данный респираторный ФХ не может быть рассмотрен в составе стартовой терапии ХБП. Это обусловлено двумя основными причинами: моксифлоксацин не включен в гайдлайны по лечению ХБП, и его назначение при ХБП является off-label [7, 21]. В свою очередь офлоксацин и левофлоксацин являются АБП первой линии при ХБП. Цефиксим не входит в список основных АБП для терапии ХБП, но его назначение при неосложненных инфекциях мочевых путей допустимо [7, 22].

A. Trinchieri и соавт. (2021) при оценке частоты антибактериальной резистентности микроорганизмов из 1027 изолятов ПММ, СП, эякулята и уретры установили, что среди *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.) устойчивость к ФХ и ЦЕФ варьировалась в пределах 12,0–31,0%, к МЛД — в пределах 0,0–20,0%. Для *Enterococcus* spp., *Staphylococci* и *Streptococci* частота резистентности к ФХ определена на уровнях 21,0%; 21,0 и 4,0% соответственно, к ЦЕФ — на уровнях 93,0%; 16,0 и 4,0%, к МЛД — на уровнях 77,0%; 42,0 и 26,0% соответственно [15]. Таким образом, в исследовании также показана относительно высокая резистентность *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* и грамположительных кокков к ФХ и ЦЕФ. МЛД, входящие в первую линию терапии ХБП при идентификации интрацеллюлярных патогенов, продемонстрировали высокую эффективность в отношении *Enterobacteriaceae*. Чувствительность *Enterococcus* spp., *Staphylococci* к данной группе АБП была существенно ниже. В нашем исследовании наименьшая резистентность к МЛД отмечена у анаэробов (83,7% к азитромицину) и *Corynebacteriaceae* (79,4% к эритромицину), чувствительность же иных таксонов микроорганизмов к данному АБП не превысила 30,0%.

С учетом ограниченного арсенала применения АБП по данным индивидуальных антибиотикограмм, инструкций препаратов и клинических рекомендаций по терапии ХБП при назначении лекарственных средств в группе 2 применены следующие корректировки. Во-первых, исключен прием цiproфлоксацина в связи с пограничными показателями чувствительности микроорганизмов к данному АБП в биоматериале пациентов в группе 2. Во-вторых, использованы комбинации левофлоксацина/офлоксацина+цефиксима и азитромицина+цефиксима. В-третьих, подбор АБП каждому пациенту выполнялся с учетом того, что один или комбинация АБП охватывала весь спектр патогенов, идентифицированных в ПММ, т.е. при полной антибиотикочувствительности бактерий к назначаемым препаратам. В-четвертых, не подвергались изменению дозировки, кратность и продолжительность приема АБП.

Сравнительный анализ данных бактериологического исследования на этапе обследования и на контрольном визите показал следующее. Несмотря на незначительные достоверные различия в частоте встречаемости бактерий в обеих группах, в группе 2 отмечено существенное снижение микробной нагрузки ПММ аэробами и анаэробами ниже пороговой патогенной концентрации 10^3 КОЕ/мл на контрольном визите. Соответственно, «точечно» подобранные ФХ наряду с кросс-сочетаниями цефиксима с офлоксацином/левофлоксацином и азитромицином, перекрывающие весь спектр микроорганизмов, определены как более эффективные в снижении микробной нагрузки по сравнению с монотерапией ФХ, ориентированной только на доминирующих в биоматериале уропатогенов в группе 1. Обусловлено это, с одной стороны, эскалацией бактерицидного эффекта в комбинации ЦЕФ и ФХ или потенцированием бактерицидного и бактериостатического эффектов в комбинации ЦЕФ с МЛД, с другой — таргетным воздействием ФХ. Следует отметить, что полная элиминация бактерий к контрольному визиту достигнута в группе 1 единственно для *Staphylococcus lentus*, а в группе 2 — для *E. aerogenes* и *Mobiluncus* spp., что свидетельствует о крайне незначительной элиминации возбудителей после АБТ. В связи с этим возникает, на наш взгляд, важный вопрос: есть ли необходимость в элиминации условно-патогенных микроорганизмов из ПММ? Ведь элиминация одного из видов меняет эволюционно сложившиеся симбиотические взаимоотношения в биотопе. Возможно, наиболее предпочтительно снижать количественные показатели (обсемененность) микроорганизмов? Напротив, в отношении комбинированной терапии V. Magri et al. (2019) отметили, что сочетание левофлоксацина и азитромицина в 90,0% наблюдений опосредовало элиминацию патогенов по сравнению с монотерапией левофлоксацином, при которой эрадикация была достигнута в 79,0% случаев [23].

Необходимо отметить, что опубликовано значительное число исследований, которые посвящены в основном сравнению эффективности различных ФХ и комбинаций ФХ с МЛД для терапии ХБП, но игнорируют оральные ЦЕФ [24–26]. В свою очередь мы представили данные, которые свидетельствуют об эффективности комбинаций оральных ЦЕФ с ФХ/МЛД. И. А. Бочков и соавт. (2011) также продемонстрировали данные, свидетельствующие о высокой чувствительности к ряду ЦЕФ и ФХ (74,6–91,0%) представителей *Enterobacteriaceae*, кроме *Klebsiella* spp. и *Enterobacterium* spp., а также КоНС; к МЛД (62,9–77,9%) наименьшая резистентность определена у *Streptococcus* spp. [27]. В свою очередь M. S. Badeg и соавт. (2020) приводят данные, свидетельствующие о возможном использовании оральных ЦЕФ при step-down-терапии инфекций мочевой системы при известной антибиотикочувствительности [28]. Необходимо отметить, что В. Н. Крупин и соавт. (2019) полагают, что неэффективность АБТ при ХБП во много связана с неадекватной интрапростатической пенетрационной и кумулятивной способностью многих АБП [29]. ФХ, несомненно, являются в данном отношении эталонными. Однако, по данным обзора В. А. Lipsky и соавт. (2010) накопление в ткани простаты цефиксима (1,08 mg/g) сопоставимо с цiproфлоксацином (0,6–4,18 mg/g) и прулифлоксацином (1,9–5,5 mg/g) и незначительно уступает азитромицину (2,54 mg/mL) [30].

Таким образом, несмотря на ограниченность данных об использовании оральных ЦЕФ в терапии ХБП в виде монотерапии, следует рассмотреть данные препараты в качестве дополнительных в определенных ситуациях, при

которых назначение ЦЕФ будет обусловлено объективными данными.

Резюмируя, необходимо выделить несколько ключевых моментов, базированных на результатах проведенного исследования:

- Стандартная АБТ не приводит к полной эрадикации возбудителя.
- Таргетная АБТ не вызывает значительного достоверного изменения спектра микроорганизмов в биоматериале.
- На контрольном визите после стандартной монотерапии (группа 1) отмечено более выраженное снижение (достоверное и недостоверное) частоты выделения и показателей обсемененности для аэробов; напротив, отмечено увеличение (достоверное и недостоверное) частоты идентификации и показатели обсемененности для анаэробов.
- На контрольном визите после таргетной монотерапии и/или комбинированной терапии отмечено значительное (преимущественно достоверное) снижение частоты выделения и обсемененности как для аэробов, так и для анаэробов.
- Рецидивов ХБП в течение периода наблюдения отмечено не было, однако в перспективе данная возможность имеет место быть, особенно у пациентов в группе монотерапии.

Заключение. На современном этапе АБП остаются основой консервативной терапии в лечении инфекций мочевых путей и внутренних половых органов, в частности ХБП. Тем не менее рост антибиотикорезистентности диктует необходимость принятия более осторожных решений при назначении АБП. Несомненно, что следование клиническими рекомендациям является обязательным в системах здравоохранения различных стран, однако состав стартовых препаратов не очень обширен. Использование расширенного бактериологического исследования и постановка индивидуальных антибиотикограмм необходимы на диагностическом этапе для получения достоверных данных. Мы считаем, что применение в качестве стартовой терапии как альтернативных препаратов из группы ФХ не первой линии, так и комбинаций ФХ с ЦЕФ/МЛД с учетом антибиотикочувствительности микроорганизмов в биоматериале может быть оправданно, особенно в регионах с повышенной резистентностью микроорганизмов к ФХ. При этом важно учитывать чувствительность всех микроорганизмов, идентифицированных в биоматериале, а не опираться только на показатели в отношении каузативных уропатогенов или доминирующих микроорганизмов. В оценке клинических и лабораторных результатов также следует учитывать факт — АБТ не всегда может приводить к полной элиминации потенциального возбудителя. Однако мы считаем, что не следует добиваться «стерильности» биоматериала в случае стабильной редукции клинической картины после полного 4–6-недельного курса при условии отсутствия интрацеллюлярных патогенов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wagenlehner F.M., Pilatz A., Bschleipfer T., Diemer T., Linn T., Meinhardt A., et al. Bacterial prostatitis. World J Urol. 2013;31(4):711-716. Doi: 10.1007/s00345-013.
2. Heras-Cañas V., Gutiérrez-Soto B., Serrano-García M.L., Vázquez-Alonso F., Navarro-Marí J.M., Gutiérrez-Fernández J. Chronic bacterial prostatitis. Clinical and microbiological study of 332 cases. Med Clin (Barc);147(4):144-147. Doi: 10.1016/j.medcli.2016.05.018.
3. Papeš D., Pasini M., Jerončić A., Vargović M., Kotarski V., Markotić A., Škerk V. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a prospective clinical study. Int J STD AIDS. 2017;28(6):613-615. Doi: 10.1177/0956462417691440.

4. Khan F.U., Ihsan A.U., Khan H.U., Jana R., Wazir J., Khongorzul P., et al. Comprehensive overview of prostatitis. Biomed Pharmacother. 2017;94:1064-1076. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.016.
5. Stamatiou K., Magri V., Perletti G., Rekleiti N., Lacroix R., Moschouris H. Gram-positive microorganisms isolated during Chronic Bacterial Prostatitis investigation. A retrospective study. Hellenic Urology. 2019;30(4):35-49.
6. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021. ISBN 978-94-92671-13-4. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands. Also available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
7. Holt J.D., Garrett W.A., McCurry T.K., Teichman J.M. Common Questions About Chronic Prostatitis. Am Fam Physician. 2016;93(4):290-296.
8. Lushniak B.D. Antibiotic resistance: a public health crisis. Public Health Rep. 2014;129(4):314-316. Doi: 10.1177/003335491412900402.
9. Xiong S., Liu X., Deng W., Zhou Z., Li Y., Tu Y., et al. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis. Front Pharmacol. 2020;11:504. doi: 10.3389/fphar.2020.00504.
10. Ibishev H.S., Mantsov A.A., Krainii P.A. The effectiveness of recombinant interferon alfa-2b in the treatment of chronic recurrent bacterial prostatitis. Urologia. 2020;4:21-26. Doi: 10.18565/urology.2020.4.21-26. Russian (Ибишев Х.С., Манцов А.А., Крайний П.А. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении хронического рецидивирующего бактериального простатита. Урология. 2020;4:21-26. Doi: 10.18565/urology.2020.4.21-26).
11. Stamatiou K., Magri V., Perletti G., Papadoulis V., Rekleiti N., Mamali V., Zarkotou O. Chronic prostatic infection: Microbiological findings in two Mediterranean populations. Arch Ital Urol Androl. 2019;91(3). Doi: 10.4081/aiua.2019.3.177.
12. Magri V., Boltri M., Cai T., Colombo R., Cuzzocrea S., De Visschere P., et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. Arch Ital Urol Androl. 2019;90(4):227-248. Doi: 10.4081/aiua.2018.4.227.
13. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Y., Vorslov L.O., Grekov E.A. Correction of androgenic deficiency in chronic infectious prostatitis as a pathogenetic method for overcoming inefficiency of standard antibacterial therapy against increasing antibiotic resistance. Andrology and Genital Surgery. 2013;14(1):55-63. Russian (Тюзииков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности. Андрология и генитальная хирургия. 2013;14(1):55-63).
14. Tunik T.V., Ivanova E.I., Grigorova E.V., Voropayeva N.M., Vishnevskaya V.A. Spectrum of conditionally pathogenic microflora isolated from the prostate secret in chronic bacterial prostatitis patients. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2017;2;5-2(117):70-73. doi:10.12737/article_5a3a0dd8cfe440.60849200. Russian (Туник Т.В., Иванова Е.И., Григорова Е.В., Воропаева Н.М., Вишневская В.А. Спектр представителей условно-патогенной микрофлоры, выделенной из секрета простаты при хроническом бактериальном простатите. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2017;2;5-2(117):70-73. Doi: 10.12737/article_5a3a0dd8cfe440.60849200).
15. Trinchieri A., Abdelrahman K.M., Bhatti K.H., Bello J.O., Das K., Gatsev O., et al. Spectrum of causative pathogens and resistance rates to antibacterial agents in bacterial prostatitis. Diagnostics (Basel). 2021;11(8):e1333. Doi: 10.3390/diagnostics11081333.
16. Strotskiy A.V., Gavrusov A.A., Rubanik L.V., Poleshchuk N.N. Is abacterial prostatitis abacterial? Urology. 2015;4:102-107. Russian (Строцкий А.В., Гаврусев А.А., Рубаник Л.В., Полешчук Н.Н. Является ли абактериальный простатит абактериальным? Урология. 2015;4:102-107).
17. Škerk V., Krhen I., Schonwald S., Cajic V., Markovinovic L., Roglic S., et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. Int J Antimicrob Agents. 2004;24(Suppl. 1):S53-56. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.02.010.
18. Nickel J.C., Xiang J. Clinical significance of nontraditional bacterial uropathogens in the management of chronic prostatitis. J Urol. 2008;179(4):1391-1395. Doi: 10.1016/j.juro.2007.11.081.
19. Kogan M.I., Naboka Y.L., Todorov S.S., Ismailov R.S. Comparative evaluation of the development and occurrence of the inflammatory process in the prostate under its transurethral infection using the low counts of causative and debatable microorganism strains. Experimental and clinical urology. 2019;(3):40-48. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-40-48. Russian (Коган М.И., Набока Ю.Л., Тодоров С.С., Исмаилов Р.С. Сравнительная оценка развития и течения воспалительного процесса в предстательной железе при трансуретральном инфицировании с использованием каузативного и дебатыруемых штаммов микроорганизмов в низких титрах. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(3):40-48).
20. Naber K., Vahlensieck W., Wagenlehner F. Akute und chronische prostatitis -

was ist wichtig für die Praxis? Vestn. Urol. 2016;(2):60-83. (In Deutsch.)
Doi: 10.21886/2308-6424-2016-0-2-60-83.

21. U.S. Food and Drug Administration: Moxifloxacin label [Internet]. Silver Spring MD: U.S. Food and Drug Administration [дата запроса: 10 Декабря 2021]. Доступно по: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021085s066,021277s062tbl.pdf#page=33
22. U.S. Food and Drug Administration: Cefixime label. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration [дата запроса: 10 Декабря 2021]. Доступно по: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203195s000tbl.pdf
23. Magri V., Perletti G., Cai T., Stamatiou K., Trinchieri A., Montanari E. Levofloxacin for NIH category II chronic bacterial prostatitis: a real-life study. *Chemotherapy*. 2019; 64(1):8-16. Doi: 10.1159/000499034.
24. Perletti G., Marras E., Wagenlehner F.M., Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD009071. Doi: 10.1002/14651858.CD009071.pub2.
25. Magri V., Montanari E., Škerk V., Markotić A., Marras E., Restelli A., et al. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. *Asian J Androl*. 2011;13(6):819-827. Doi: 10.1038/aja.2011.36.
26. Perletti G., Škerk V., Magri V., Markotić A., Mazzoli S., Parnham M.J., et al. Macrolides for the treatment of chronic bacterial prostatitis: an effective application of their unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile (Review). *Mol Med Rep*. 2011;4(6):1035-1044. Doi: 10.3892/mmr.2011.575.
27. Bochkov I.A., Chizhov S.A., Plakhtiy I.V., Shuraleva S.A., Slavov N.N. Conditionally pathogenic microflora in patients with prostatitis and its antibiotic sensibility. *Infectious Diseases*. 2011;9(2):110-111. Russian (Бочков И.А., Чижов С.А., Плахтий И.В., Шуралева С.А., Славнов Н.Н. Условно-патогенная микрофлора у больных простатитом и ее чувствительность к антибиотикам. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(2):110-111).
28. Bader M.S., Loeb M., Leto D., Brooks A.A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med*. 2020;132(3):234-250. Doi: 10.1080/00325481.2019.1680052.
29. Krupin V.N., Belova A.N., Krupin A.V. Treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. *Vestn. Urol*. 2019;7(1):26-37. Russian (Крупин В.Н., Белова А.Н., Крупин А.В. Лечение больных хроническим бактериальным простатитом. *Вестник урологии*. 2019;7(1):26-37. Doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-26-37).
30. Lipsky B.A., Byren I., Hoey C.T. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1641-1652. Doi: 10.1086/652861.

Поступила 01.07.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 01.07.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

Информированное согласие. Все пациенты подписали

информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients signed an informed consent

to participate in the study.

EXTENDED CULTURE STUDY AS A KEYPOINT TO RETHINKING ANTIBIOTIC THERAPY FOR CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

M.I. Kogan, Kh.S. Ibishev, Yu.L. Naboka,
I.A. Gudima, R.S. Ismailov

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

Corresponding author: Ruslan S. Ismailov – MD, Cand.Med.Sci.;
Assist.Prof., Department of Urology and Pediatric Urology, Rostov
State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com

Objective. To juxtapose the microbiological efficacy of standard and targeted antibiotic therapy (ABT) based on the comparison of the results of extended bacteriology of biomaterial in patients suffering chronic bacterial prostatitis (CBP) before and after treatment.

Materials & methods. Study design: single-centre observational comparative study. Sixty patients with CBP aged 20 to 45 years were included in the study. All patients underwent an initial examination: questioning, Meares-Stamey 4-glass test, extended bacteriology of biomaterial samples, and determination of antibacterial susceptibility

(ABS). After the initial examination, the patients were randomly assigned to two groups (30/30 patients). In group (G) 1, antibacterial drugs were prescribed following the EAU guidelines on Urological Infections (monotherapy), in G2, focusing on the results of ABS (mono or combination therapy). Evaluation of the treatment effectiveness and control bacteriology were carried out three months after therapy.

Results. In G1 vs G2, nine vs ten aerobes and eight vs nine anaerobes were identified in the expressed prostate secretion, respectively. The microbial load of the samples in $\geq 10^3$ CFU / ml was established in G1 vs G2 for five vs ten aerobes and seven vs eight anaerobes, respectively. The highest ABS of bacteria was determined to moxifloxacin, ofloxacin, and levofloxacin. Cefixime was the most active against anaerobes. After treatment, no significant changes in the bacterial spectrum were observed in both groups. A more reliable decrease in the frequency of microorganism identification and the microbial load of the samples was observed in patients with G2 after the targeted ABT.

Conclusion. Targeted ABT based on extended bacteriology can be considered an effective alternative to standard guideline-approved ABT for the treatment of CBP.

Keywords: antibiotics; antibiogram; bacteria; cephalosporins; culture media, extended; fluoroquinolones; macrolides; microbial drug resistance; prostatitis

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation:
Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Naboka Yu.L., Gudima I.A., Ismailov R.S.
Extended culture study as a keypoint to rethinking antibiotic therapy for
chronic bacterial prostatitis. *Urologia*. 2023;1:5–11

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.1.5-11>

Информация об авторах:

Коган М.И. – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой, кафедра 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

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

Набока Ю.Л. – д.м.н., профессор; заведующая кафедрой, кафедра микробиологии и вирусологии № 1, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: nagu22@mail.ru

Гудима И.А. – д.м.н., доцент; профессор, кафедра микробиологии и вирусологии № 1, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: naguirina22@gmail.com

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

Authors information:

Mikhail I. Kogan – MD, Dr.Med.Sci., Full Prof., Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Department of Urology and Pediatric Urology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dept_kogan@mail.ru

Khalid S. Ibishev – MD, Dr.Med.Sci., Assoc.Prof.; Prof., Department of Urology and Pediatric Urology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: ibishev22@mail.ru

Yulia L. Naboka – MD, Dr.Med.Sci., Full Prof.; Head, Department of Microbiology and Virology No.1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: nagu22@mail.ru

Irina A. Gudima – MD, Dr.Med.Sci., Assoc.Prof.; Prof., Department of Microbiology and Virology No.1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: naguirina22@gmail.com

Ruslan S. Ismailov – MD, Cand.Med.Sci.; Assist.Prof., Department of Urology and Pediatric Urology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1958-9858>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Россия

Автор для связи: Т. А. Гяургиев — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; e-mail: gta001100@yandex.ru

Введение. Хронический простатит (ХП) является одним из наиболее значимых и обсуждаемых урологических заболеваний. Лечение бактериального ХП с установленным возбудителем, как правило, особых сложностей не вызывает. Наиболее проблемным остается хронический абактериальный простатит (ХАП). Важное значение в развитии ХП имеют иммунные защитные механизмы, в том числе снижение функциональной активности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, а также нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Цель исследования: оценить эффективность различных схем применения иммуномодулирующего препарата Суперлимф® в составе комплексной терапии мужчин с ХАП.

Материалы и методы. В исследование включены 90 пациентов с ХАП категории IIIa (NIH, 1995). В группе сравнения (ГС) больным проводилась базовая терапия ХАП, которая включала поведенческую терапию, прием α -адреноблокатора, антибактериального препарата из группы фторхинолонов в течение 28 дней. В основной группе 1 (ОГ1) пациентам проводилась базовая терапия в сочетании с препаратом Суперлимф® 25 ЕД по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течение 20 дней. В основной группе 2 (ОГ2) пациентам проводилась базовая комплексная терапия в сочетании с препаратом Суперлимф® 10 ЕД по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 20 дней. Оценка эффективности лечения проводилась через 14 ± 2 дня (визит 2) и через 28 ± 2 дня (визит 3) от начала лечения.

Результаты. Исследуемые группы были однородными, результаты обследований, полученные до лечения, статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Между результатами основных групп и ГС на визите 2 были выявлены статистически значимые различия по всем изучаемым показателям ($p < 0,05$). Так, количество дневных мочеиспусканий было меньше в ОГ1 и ОГ2 по сравнению с ГС на 16,7 и 28,4% соответственно, количество ночных мочеиспусканий на 28 и 40%, средний балл по шкале IPSS на 29,1 и 38,3%, средний балл по шкале QoL на 32,4 и 45,9%, средний балл по шкале NIH-CPSI на 26,8 и 37,4%, количество лейкоцитов в секрете простаты на 41,2 и 52,1%, V_{нзж} на 16,8 и 21,8%, V_{мп} на 15,8 и 21,7%, Q_{max} на 14,3 и 21,2% соответственно. Сходные статистически значимые различия между основными группами и ГС были выявлены и на визите 3, при этом показатели ОГ1 и ОГ2 через 28 дней терапии достигли нормальных значений.

В данном исследовании был впервые проведен сравнительный анализ двух различных режимов терапии препаратом Суперлимф®. В ОГ1 пациентам были назначены ректальные свечи в дозе 25 ЕД 1 раз в день, в ОГ2 доза препарата была разделена на два приема по 10 ЕД 2 раза в день. Полученные результаты говорят о сопоставимой эффективности обоих режимов лечения через 4 нед. терапии. Однако в ОГ2 через 2 нед. отмечается статистически значимо более выраженная положительная динамика всех показателей по сравнению с ОГ1 ($p < 0,05$). Таким образом, применение Суперлимф® в дозе 10 ЕД 2 раза в день позволяет уменьшать выраженность воспалительного процесса в более короткие сроки.

Заключение. Таким образом, применение препарата Суперлимф® пациентами с ХАП способствует уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания в более короткие сроки, положительно влияет на динамику воспалительного процесса, что приводит к улучшению качества жизни больных данной категории. Наиболее эффективной схемой применения препарата пациентами с ХАП по результатам проведенного исследования является базовая комплексная терапия в сочетании с препаратом Суперлимф® 10 ЕД по 1 суппозиторию ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней. На наш взгляд, препарат Суперлимф® может эффективно использоваться в составе комплексной терапии мужчин с ХАП.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, цитокиноterapia, иммуномодулирующие препараты, комплекс природных цитокинов, Суперлимф®

Для цитирования: Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Кузьменко В.В. Эффективность различных режимов цитокинотерапии в комплексном лечении мужчин с хроническим абактериальным простатитом. Урология. 2023;1:12–19

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.12-19>

Введение. В течение многих лет простатит является одним из наиболее значимых и обсуждаемых урологических заболеваний [1–3]. По данным Национального института здоровья, более 25% мужчин с урологическими заболеваниями

имеют симптомы простатита, что составляет около 9% мужской популяции [4].

Хронический бактериальный простатит (ХБП) характеризуется присутствием бактерий в секрете простаты [5].

Однако данный диагноз при использовании стандартных методов диагностики подтверждается лишь у 5–10% пациентов. Чаще выявляют простатит, имеющий абактериальный характер. При этом воспаление может возникать вследствие аутоиммунных процессов, химических воздействий, например при рефлюксе мочи, кроме того, возможно вторично-инфекционное происхождение заболевания, при котором инфекционный агент не определяется в секрете простаты/эякуляте вследствие механической обструкции протоков воспалительным отеком и фиброзом, сдавливающих их снаружи, и наличия фибриновых «пробок» внутри [6].

А. Г. Горбачев и соавт. в ходе клинико-экспериментального исследования продемонстрировали, что воспаление предстательной железы (ПЖ) первоначально развивается как асептическое [7]. При инициации простатита может произойти «сбой» в системе специфической и неспецифической защиты организма. В результате возникают условия для инфицирования простаты. Чем дольше и активнее протекает болезнь, тем больше вероятность перехода неинфекционного хронического простатита в инфекционный [8].

В отношении больных хроническим абактериальным простатитом (ХАП), согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), может применяться антибактериальная терапия в течение 4–6 нед., α -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы 5- α -редуктазы, фитотерапия [2].

Важное значение в развитии хронического простатита (ХП) имеют иммунные защитные механизмы – как системные, так и локальные. Ряд авторов считают, что при данном заболевании снижается функциональная активность моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, а также происходит нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов [9–11].

Открытие системы цитокинов и определение их биологической роли в развитии и функционировании иммунной системы и в патогенезе большого спектра заболеваний человека привели к развитию нового направления в иммунотерапии – цитокинотерапии [12].

В основе многих воспалительных заболеваний, в том числе ХП, лежит нарушение баланса между синтезом про- и противовоспалительных цитокинов [9]. Вне зависимости от характера патологического фактора, запускающего воспалительный процесс в предстательной железе, важную роль в его развитии играет сам каскад иммунологических реакций [10, 11]. Особенно актуальны изменения иммунологических регуляторных механизмов при ХАП. Воспаление в этом случае может быть вторичным, иммунологически опосредованным, вызванным неизвестным антигеном или связанным с аутоиммунным процессом.

Одним из препаратов для проведения локальной цитокинотерапии является отечественный препарат Суперлимф®, разработанный на кафедре иммунологии Российского государственного медицинского университета (РГМУ) в 2001 г. Иммуноотропный препарат Суперлимф® представляет собой естественный комплекс природных цитокинов, в котором определена активность фактора, угнетающего миграцию макрофагов, интерлейкина-1 (ИЛ-1), -6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α , TNF- α (tumor necrosis factor alpha), трансформирующего фактора роста TGF- β (transforming growth factor β). Суперлимф® обладает выраженным противовирусным и противомикробным действиями (угнетает рост *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, его субстанция эффективнее пенициллина и оказывает прямое

бактерицидное действие на резистентный к эритромицину штамм *Streptococcus pyogenes*). Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов) и фагоцитоз, регулирует синтез цитокинов (ИЛ-1, -6, ФНО- α), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных микроорганизмов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров [13].

Многочисленные экспериментальные данные показали, что основные биологические эффекты препарата связаны с активацией клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усилением взаимодействий между этими клеточными элементами. Применение Суперлимфа® в гинекологии, хирургии, оториноларингологии, офтальмологии продемонстрировало быструю ликвидацию воспаления, активацию репаративных процессов, предупреждение грубого рубцевания, стимуляцию локальных клеточных и гуморальных механизмов [14–17]. В связи с этим, несмотря на арсенал имеющихся лекарственных средств, считаем патогенетически целесообразным включение цитокинов, в частности препарата Суперлимф®, в комплексную терапию ХАП.

В настоящее время существует несколько схем применения препарата: Суперлимф® 25 ЕД по 1 суппозиторию ректально 1 раз в сутки или Суперлимф® 10 ЕД по 1 суппозиторию ректально 2 раза в сутки утром и вечером. Длительность курса от 10 до 20 дней. Длительность курса может составлять до 20 дней [13]. Однако в описанных в литературе исследованиях по применению препарата в лечении ХБП и ХАП не проведена оценка клинической эффективности различных схем терапии препаратом.

Цель исследования: оценить эффективность различных схем применения иммуномодулирующего препарата Суперлимф® в составе комплексной терапии мужчин с ХАП.

Материалы и методы. В исследование включены 90 пациентов с ХБП категории IIIa, согласно классификации Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH, 1995), в стадии обострения [5].

Диагноз всем пациентам установлен в ходе скринингового визита на основании анамнеза, результатов пальцевого ректального исследования простаты (ПРИ), трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), урофлоуметрии, анализа крови на простатоспецифический антиген (ПСА), микроскопии и бактериологического исследования секрета ПЖ.

Пациенты были включены в исследование согласно следующим критериям: суммарный балл по шкале Международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах (International Prostate Symptom Score, IPSS) от 8 до 19, Индекс шкалы симптомов ХП (National Institute Of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI) более 10 баллов, объем остаточной мочи (Vom) менее 50 мл, уровень ПСА в крови не более 4 нг/мл, абактериальный характер воспаления, отсутствие сопутствующей медикаментозной терапии, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения служили конкременты мочевого пузыря и мочеточников, гематурия, подозрение на рак простаты или мочевого пузыря, отягощенный аллергический анамнез, оперативные пособия на органах малого таза, инфекции мочевыводящих путей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, врожденные аномалии развития, онкологические и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.

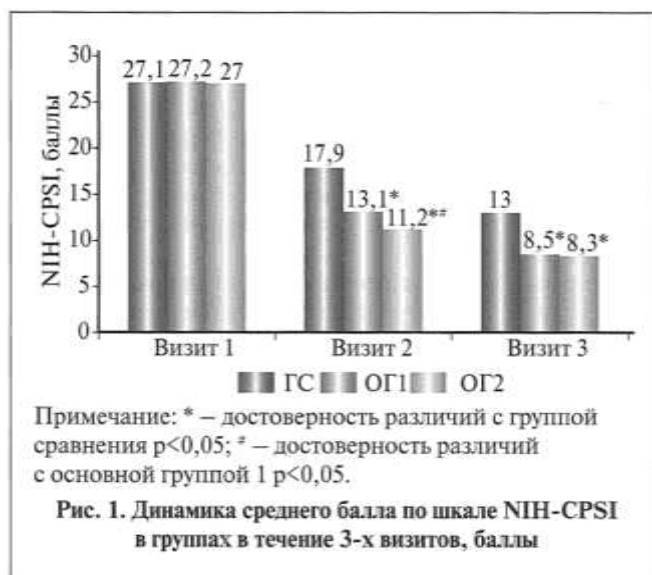


Рис. 1. Динамика среднего балла по шкале NIH-CPSI в группах в течение 3-х визитов, баллы

На визите 1 была произведена оценка исходного состояния пациентов, соответствия их критериям включения и невключения, после чего методом случайной выборки они были распределены на 3 группы по 30 человек.

В группе сравнения (ГС) больным проводилась базовая комплексная терапия ХАП, которая включила поведенческую терапию, прием α_1 -адреноблокатора (тамсулозин 0,4 мг 1 раз в день), антибактериального препарата группы фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг 1 раз в день) в течение 28 дней.

В основной группе 1 (ОГ1) пациентам проводилась базовая комплексная терапия в сочетании с препаратом Суперлимф® 25 ЕД по 1 суппозиторию ректально 1 раз в сутки в течение 20 дней.

В основной группе 2 (ОГ2) пациентам проводилась базовая комплексная терапия в сочетании с препаратом Суперлимф® 10 ЕД по 1 суппозиторию ректально 2 раза в сутки в течение 20 дней.

Оценка эффективности лечения проводилась через 14 ± 2 дня (визит 2) и через 28 ± 2 дня (визит 3) от начала лечения. Оценивали частоту мочеиспусканий в дневное и ночное время (ноктурия), средний балл по шкалам IPSS, оценки качества жизни (Quality of Life, QoL) и NIH-CPSI, максимальную скорость потока мочи (Q_{max}), объем предстатель-

ной железы ($V_{пж}$), объем мочеиспускания ($V_{мл}$), результаты микроскопического и бактериологического исследования секрета простаты.

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% ($p < 0,05$).

Результаты. Пациенты обеих групп полностью соответствовали критериям включения в исследование, критериев невключения ни у кого выявлено не было. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований, полученных в трех исследуемых группах в течение 4 нед. терапии представлены в таблице.

Исследуемые группы были однородными, результаты обследований, полученные до лечения, статистически значимо не различались ($p > 0,05$). В течение периода лечения комплаентность пациентов составила 100%, все пациенты соблюдали назначения врача, случаев отказа от терапии не было. Кроме того, не было отмечено случаев нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Суперлимф®.

По данным шкалы NIH-CPSI, исходно у пациентов трех групп зарегистрированы выраженные симптомы ХП. Однако уже к визиту 2 через 14 дней терапии средний балл в ГС снизился на 33,9%, в ОГ1 на 51,8%, в ОГ2 на 58,5% от исходного значения (рис. 1).

В группах, в которых пациентам был назначен Суперлимф®, результат по шкале NIH-CPSI был статистически значимо лучше, чем в ГС ($p < 0,001$). Однако между основными группами также были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,014$). Через 28 дней терапии в ГС средний балл по шкале NIH-CPSI был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в ОГ1 и ОГ2, и составил $13 \pm 2,1$.

Согласно данным, полученным по результатам заполнения шкалы IPSS к визиту 2, (день 14 ± 2) средний балл в ГС уменьшился на 3,8 (21,2% от исходного значения). В ОГ1 данный показатель уменьшился на 7,8 балла (43,8% от исходного значения), в ОГ2 — на 9,3 балла (51,7% от исходного значения). Различия между показателями во всех трех группах были статистически значимыми ($p < 0,01$) (рис. 2).

Показатель	Визит 1			Визит 2			Визит 3		
	ГС	ОГ1	ОГ2	ГС	ОГ1	ОГ2	ГС	ОГ1	ОГ2
Частота микций	14,1 $\pm$ 2,0	14,0 $\pm$ 2,1	14,1 $\pm$ 2,2	10,2 $\pm$ 1,3	8,5 $\pm$ 1,0*	7,3 $\pm$ 1,0**	6,9 $\pm$ 1,3	5,5 $\pm$ 1,2*	5,4 $\pm$ 1,1*
Ноктурия (число мочеиспусканий)	4,3 $\pm$ 1,2	4,2 $\pm$ 1,1	4,2 $\pm$ 1,1	2,5 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,8*	1,5 $\pm$ 0,8**	1,9 $\pm$ 1,1	1,3 $\pm$ 1,0*	1,2 $\pm$ 0,9*
IPSS, баллы	17,9 $\pm$ 1,3	17,8 $\pm$ 1,2	18,0 $\pm$ 1,2	14,1 $\pm$ 1,2	10,0 $\pm$ 1,0*	8,7 $\pm$ 1,0**	10,9 $\pm$ 1,2	8,0 $\pm$ 1,0*	7,9 $\pm$ 1,1*
QoL, баллы	5,2 $\pm$ 0,7	5,2 $\pm$ 0,8	5,1 $\pm$ 0,8	3,7 $\pm$ 1,2	2,5 $\pm$ 0,8*	2,0 $\pm$ 0,9**	3,1 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 0,8*	2,3 $\pm$ 0,8*
NIH-CPSI, баллы	27,1 $\pm$ 2,0	27,2 $\pm$ 2,2	27,0 $\pm$ 2,4	17,9 $\pm$ 2,9	13,1 $\pm$ 2,3*	11,2 $\pm$ 2,1**	13,0 $\pm$ 2,1	8,5 $\pm$ 1,6*	8,3 $\pm$ 1,5*
Число лейкоцитов в секрете простаты (ЕД в п/зр)	95,4 $\pm$ 14,8	89,1 $\pm$ 14,7	90,1 $\pm$ 14,6	37,6 $\pm$ 5,1	22,1 $\pm$ 3,2*	18,0 $\pm$ 3,1**	13,9 $\pm$ 3,6	8,1 $\pm$ 3,3*	7,9 $\pm$ 3,2*
Q_{max} , мл/с	7,3 $\pm$ 1,4	7,5 $\pm$ 1,6	7,5 $\pm$ 1,5	10,8 $\pm$ 1,8	12,6 $\pm$ 2,1*	13,7 $\pm$ 2,0**	12,9 $\pm$ 2,3	14,1 $\pm$ 2,1*	14,3 $\pm$ 2,1*
$V_{пж}$, см ³	42,1 $\pm$ 8,5	43,3 $\pm$ 8,4	43,7 $\pm$ 8,4	36,3 $\pm$ 5,6	30,2 $\pm$ 5,2*	28,4 $\pm$ 5,3*	30,5 $\pm$ 5,8	26,9 $\pm$ 5,3*	25,8 $\pm$ 5,4*
$V_{мл}$, мл	103,4 $\pm$ 13,7	105,9 $\pm$ 13,8	104,8 $\pm$ 13,2	156,1 $\pm$ 9,2	185,4 $\pm$ 9,3*	199,4 $\pm$ 8,4**	203,3 $\pm$ 9,1	245,1 $\pm$ 9,0*	248,1 $\pm$ 9,4*

* — достоверность различий с группой сравнения, $p < 0,05$; ** — достоверность различий с основной группой 1.

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В УРОЛОГИИ

- Снижает рецидивы хронических заболеваний (герпеса, цистита и др.)¹
- Обладает прямым противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием^{1,2}
- Подавляет рост и размножение E.coli⁴
- Ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы^{3,4}
- Суперлимф в комплексной терапии хронического простатита⁵:
 - + улучшает показатели спермограммы
 - + увеличивает подвижность сперматозоидов на 42%
 - снижает MAP-тест на 65%
 - уменьшает оксидативный стресс на 56%

Суперлимф – новое преимущество в комплексной терапии мужского бесплодия⁵

- 30 ЛЕТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- 18 ЛЕТ УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
- БОЛЕЕ 150 НАУЧНЫХ РАБОТ
(WWW.DISSERCART.COM)



Многогранность природного содержания!

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Комплексное лечение герпеса, хронического цистита, простатита⁵,
вирусных и бактериальных инфекций в урологии

1. Инструкция по медицинскому применению

2. Коваленко Е.В., Гичарова Л.В., Баранов В.Ф., Баранов С.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого типа комплексом природных пептидов (препарат Суперлимф) in vitro" // Журнал ИМХИ. – 2005. – №1. – С.57-60.
3. Коваленко Е.В., Гичарова Л.В., Баранов В.Ф., Баранов С.А. "От аутоиммунного воспаления к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимф" // Академия антивирусной иммунологии. – 2007. – №4. – С.28-33.
4. Коваленко Е.В., Гичарова Л.В., Баранов В.Ф., Баранов С.А. "Противомикробные пептиды: новая система клинической защиты" // Иммунология и иммунология. – 2003. – том 4 №2, стр. 20-26.
5. Овчинников Р.В., Попов А.Ю., Власович В.В., Мурашкин А.А., Гаврилов С.И. "Применение комплексного природного противомикробного раствора и цитокинов при хроническом простатите" // Журнал Урология. – 2002 №1.



ООО «ИИ «ИммуХелп»
105187 г. Москва, ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/Факс: +7 (495) 729-49-20
email: info@immuhelp.ru

www.superlimf.ru





Результаты, полученные в ОГ1 и ОГ2 через 28 дней терапии, соответствовали легкой симптоматике по шкале IPSS, тогда как в ГС средний балл составил $10,9 \pm 1,2$ и был статистически значимо выше, чем в обеих основных группах ($p < 0,001$).

При оценке качества жизни по шкале, согласно опроснику QoL, исходно субъективная оценка пациентов варьировалась от неудовлетворительной до очень плохой. На фоне проведенной терапии на визите 2 в ОГ1 и ОГ2 значение данного показателя уменьшилось на 2,7 (51,9% от исходного значения) и 3,1 (60,8% от исходного значения) балла соответственно, тогда как в ГС средний балл был меньше на 1,5 (28,8% от исходного значения). Различия между тремя группами были статистически значимыми ($p < 0,001$).

К визиту 3 сохранялись статистически значимые различия между ГС и основными группами ($p < 0,001$). Результаты по шкале QoL в ОГ1 и ОГ2 были сходными и составили в среднем $2,3 \pm 0,8$ балла.

Согласно полученным данным, через 14 дней терапии во всех трех группах зарегистрировано снижение количества дневных и ночных мочеиспусканий. В группах пациентов, принимавших Суперлимф®, число мочеиспусканий как в дневное, так и в ночное время было меньше, чем в ГС, различия были статистически значимыми ($p < 0,05$). При этом в ОГ2 по сравнению с ОГ1 число дневных и ночных мочеиспусканий было меньше на 14,1 и 16,7% соответственно. Различия были статистически значимыми ($p = 0,001$).

Через 28 дней терапии на визите 3 число дневных мочеиспусканий в ОГ1 и ОГ2 снизилось и составило $5,5 \pm 1,2$ и $5,4 \pm 1,1$ соответственно, тогда как в ГС значение данного показателя было выше и составило $6,9 \pm 1,3$, что также послужило статистически значимым различием ($p = 0,011$). Среднее число ночных мочеиспусканий в трех группах не превысило 2 раз за ночь. Однако необходимо отметить, что между показателями основных групп и группы сравнения сохранялись статистически значимые различия ($p < 0,01$).

При анализе секрета ПЖ у всех пациентов выявлено повышенное число лейкоцитов. Через 14 дней терапии у пациентов ГС данный показатель снизился на 60,6% от исходного значения, в ОГ1 на 75,2%, в ОГ2 на 80%. Различия между тремя группами были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Через 4 нед. терапии число лейкоцитов в секрете простаты пациентов основных групп было в пределах нормальных

значений, статистически значимых различий между ОГ1 и ОГ2 не было ($p = 0,128$). В ГС данный показатель был статистически значимо выше ($p < 0,01$) и составил $13,9 \pm 2,1$ ЕД в поле зрения (п/зр).

Следует также отметить, что через 14 дней терапии в ГС у 7 (23,3%) пациентов, в ОГ1 у 4 (13,3%) и в ОГ2 у 3 (10%) пациентов в секрете простаты были выявлены бактерии (*E. coli*) числом 10^2 – 10^3 КОЭ, чувствительные к фторхинолонам. С учетом незначимого (ниже порогового) количества бактерий принято решение не исключать пациентов из исследования.

За 28 дней терапии $V_{\text{мж}}$ в ГС, ОГ1 и ОГ2 уменьшился на 27,6%, 37,9 и 40,9% от исходного значения соответственно. Значения показателя на визитах 2 и 3 в основных группах были статистически значимо меньше, чем в ГС ($p < 0,01$).

В основных группах в ходе обследования на визитах 2 и 3 $V_{\text{мж}}$ был статистически значимо больше, чем в ГС ($p < 0,01$). При этом на визите 2 объем мочеиспускания в ОГ2 был больше, чем в двух других группах, и различия были статистически значимыми ($p < 0,01$).

Среднее значение Q_{max} в группах исходно было снижено и варьировалось от 7,3 до 7,5 мл/с. Через 14 дней терапии скорость потока мочи у пациентов трех групп увеличилась. Наиболее значимое улучшение отмечено в ОГ2, где показатель вырос на 45% от исходного значения до $13,7 \pm 2,0$, что статистически значимо отличалось от результатов других групп ($p < 0,05$). Через 28 нед. терапии сохранялись статистически значимые различия между результатами в ГС и в основных группах.

Обсуждение. Лечение ХБП с установленным возбудителем, как правило, особых сложностей не вызывает [18–21]. Наиболее проблемным остается ХАП [6–10].

Некоторые авторы рекомендуют начинать лечение простатита категории IIIa с антибактериальной терапии продолжительностью 4–6 нед., которая почти в половине случаев позволяет снижать число лейкоцитов в секрете ПЖ. С другой стороны, подобные результаты могут говорить о том, что кажущийся абактериальным ХП на самом деле вызван микроорганизмами, не выявляемыми стандартными методами диагностики [22, 23].

Проведенный A. Thakkinian et al. мета-анализ применения α -адреноблокаторов, антибиотиков и/или НПВС (19 исследований, $n = 1669$) показал значительное снижение симптомов ХП по сравнению с плацебо со средними различиями общего NIH-CPSI от -10,8 (95% доверительный интервал [ДИ] от -13,2 до -8,3; $p < 0,001$), -9,7 (95% ДИ от -14,2 до -5,3; $p < 0,001$) и -1,7 (95% ДИ от -3,2 до -0,2; $p = 0,032$) соответственно, при этом применение α -адреноблокаторов одновременно с антибиотиками привело к наибольшей разности NIH-CPSI (-13,6; 95% ДИ от -16,7 до -10,6; $p < 0,001$) [22]. Авторы сделали вывод, согласно которому α -адреноблокаторы и антибиотики полезны для некоторых пациентов с ХП категории III и комбинированная терапия предпочтительна.

В проведенном нами исследовании все пациенты получали базовую комбинированную терапию антибактериальным препаратом и α -адреноблокатором. Согласно полученным результатам, проведенная в течение 4 нед. терапия позволила не только уменьшить число лейкоцитов в секрете простаты в ГС на 85,4% от исходного значения, но и уменьшить выраженность симптомов нижних мочевыводящих путей, таких как поллакиурия (на 51,1%) и ноктурия (на 55,8%), что в свою очередь привело к уменьшению среднего балла по шкале IPSS на 39,1%, а по шкале NIH-CPSI на 52%. Кроме того, по результатам проведенной 28-дневной

терапии в ГС зафиксировано уменьшение $V_{пж}$ на 27,6%, увеличение $V_{мл}$ в 1,5 и $Q_{пж}$ в 1,8 раза.

Тем не менее показатели в ГС, полученные на визите 3, через 4 нед. после начала терапии не достигли нормальных значений, что в целом подтверждает мнение некоторых авторов о недостаточной эффективности стандартных методов терапии ХАП [24].

В настоящее время мультифакторный патогенез ХП продолжает активно изучаться [25].

L. Chen et al. в своем исследовании 2021 г. выявили существенное повышение иммунных медиаторов ИЛ-1, -6, ФНО- α и иммуноглобулинов в секрете ПЖ и семенной жидкости мужчин с ХП. Кроме того, авторы зафиксировали одновременное повышение уровня Т-клеток памяти и наличие аутореактивных Т-клеток, специфических к антигенам ПЖ в периферической крови этих пациентов. Подобные изменения, по мнению авторов, подтверждают аутоиммунный характер генеза хронического простатита [26].

L. J. Miller et al. (2002) в своем исследовании продемонстрировали, что уровни ИФН- γ , ИЛ-2 и -10 в спермоплазме пациентов с ХП значительно выше нормы, а уровень ИЛ-10 достоверно коррелирует с показателями качества жизни и тяжестью симптоматики ХП по шкале NIH-CPSI [27].

Новым трендом современной фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний является цитокинотерапия, основанная на применении природных цитокинов [12]. Их универсальные механизмы действия в отношении различных возбудителей, способность модулировать иммунный ответ, а также неспособность микроорганизмов формировать факторы резистентности по отношению к ним создают перспективу использования цитокиновых препаратов в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний.

Согласно результатам одного из первых российских исследований эффективности комплекса Суперлимф® при воспалительных заболеваниях предстательной железы, применение данного препарата совместно с фторхинолонами больными ХАП/синдромом хронической тазовой боли воспалительного характера оказалось эффективным в 72% наблюдений [14, 15].

Полученные в ходе исследования результаты в целом соответствуют данным литературы. В основных группах пациенты в сочетании с базовой стандартной терапией принимали препарат Суперлимф®. Уже на визите 2 через 14 дней после начала терапии выявлены статистически значимые различия между результатами основных групп и ГС по всем изучаемым показателям. Так, число дневных мочеиспусканий было меньше в ОГ1 и ОГ2 по сравнению с ГС на 16,7 и 28,4% соответственно, число ночных мочеиспусканий на 28 и 40%, средний балл по шкале IPSS на 29,1 и 38,3%, средний балл по шкале QoL на 32,4 и 45,9%, средний балл по шкале NIH-CPSI на 26,8 и 37,4%, число лейкоцитов в секрете простаты на 41,2 и 52,1%, $V_{пж}$ на 16,8 и 21,8%, $V_{мл}$ на 15,8 и 21,7%, $Q_{пж}$ на 14,3 и 21,2% соответственно. Сходные статистически значимые различия между основными группами и ГС были выявлены и на визите 3, при этом показатели в ОГ1 и ОГ2 через 28 дней терапии достигли нормальных значений.

Известно, что при различных обстоятельствах, таких как нарушение дренажа ПЖ, обтурация протоков ацинусов, снижение объема секрета, выделенного после массажа простаты, в отсутствие увеличения в нем числа лейкоцитов некоторые формы простатита имитируют ХП категории IIIb. Восстановление оттока секрета в результате

лечения и различных манипуляций позволяет устанавливать воспалительную природу ХП (категории IIIa), а применение адекватных методов выявления инфекций (не только посева, но и других методов) — диагностировать бактериальный ХП (категории II) [8]. Некоторые авторы рекомендуют назначение α -адреноблокаторов пациентам с целью более эффективного дренирования ацинусов, в некоторых случаях это приводит к выявлению бактерий в секрете простаты в процессе лечения больных ХАП [23]. Данные механизмы могут служить одним из объяснений выявления бактерий в секрете простаты на визите 2 через 2 нед. терапии у 7 (23,3%) пациентов в ГС, у 4 (13,3%) в ОГ1 и у 3 (10%) в ОГ2. С одной стороны, с учетом данных литературы, согласно которым почти в половине случаев простатит категории IIIa имеет инфекционное происхождение, полученные результаты говорят об эффективности проведенной антибактериальной терапии. С другой стороны, меньшее количество пациентов с выявленными бактериями в секрете простаты может быть обусловлено антимикробным действием Суперлимфа® [13–15].

В данном исследовании был впервые проведен сравнительный анализ двух различных режимов терапии препаратом Суперлимф®. В ОГ1 пациентам были назначены ректальные свечи в дозе 25 ЕД 1 раз в день, в ОГ2 доза препарата была разделена на два приема по 10 ЕД 2 раза в день. Полученные результаты говорят о сопоставимой эффективности обоих режимов дозировки через 4 нед. терапии. Однако в ОГ2 через 2 нед. отмечено статистически значимо более выраженная положительная динамика всех показателей по сравнению с ОГ1, включая уменьшение выраженности симптомов нижних мочевыводящих путей, уменьшение среднего балла по шкалам IPSS и NIH-CPSI, повышение качества жизни по шкале QoL, уменьшение количества лейкоцитов в секрете простаты, увеличение эффективной емкости мочевого пузыря. Таким образом, применение Суперлимфа® в дозе 10 ЕД 2 раза в день позволяет уменьшать выраженность воспалительного процесса в более короткие сроки.

Склеротический продуктивный процесс в соединительной ткани чаще всего сужит следствием иммунного воспаления по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа. Одним из ключевых звеньев в формировании продуктивного процесса воспаления в соединительной ткани является стимуляция функции фибробластов макрофагальными цитокинами. Согласно результатам недавнего мета-анализа, основанного на поиске в базах PubMed, Web of Science, Cochrane library и EMBASE до 10.04.2020 и включившего 24 клинических рандомизированных и 10 экспериментальных исследований, иммунные цитокин-опосредованные реакции играют важную роль в патогенезе ХП, способствуя персистенции внутрипростатического воспаления [28]. Исследование J. Ma и соавт. продемонстрировало более высокое содержание коллагена в ткани ПЖ при ее воспалении по сравнению с данными гистологического исследования здоровой ПЖ [29]. Соединительнотканые очаги на фоне воспалительного процесса, сопровождающегося отеком и нарушением микроциркуляции, самостоятельно способствуют усилению застойного синдрома в ПЖ, тем самым замыкая «порочный круг» и интенсифицируя течение заболевания. Таким образом, исходя из вышесказанного, следует, что, чем длительнее продолжительность воспалительного процесса в тканях, тем больше вероятность развития склеротических изменений в ткани ПЖ, которые в свою очередь приведут к усилению воспалительного процесса и рецидивам заболевания. В связи с этим

результаты, полученные в основных группах, особенно в ОГ2, могут говорить о том, что применение Суперлимфа® в дозе 10 ЕД 2 раза в день позволит продлить безрецидивный период пациентов ХП. Однако, несмотря на патогенетическое обоснование и результаты 4-недельного исследования, преждевременно утверждать о наличии у препарата подобного эффекта. Целесообразно проведение более продолжительных исследований с оценкой отдаленных результатов терапии. Наблюдение за пациентами и выбор оптимальных схем лечения продолжается, отдаленные результаты будут опубликованы позже.

Заключение. Таким образом, применение препарата Суперлимф® пациентами с ХАП способствует уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания в более короткие сроки, положительно влияет на динамику воспалительного процесса, что приводит к улучшению качества жизни больных данной категории. Наиболее эффективной схемой применения препарата пациентами с ХАП по результатам проведенного исследования является базовая комплексная терапия в сочетании с препаратом Суперлимф® 10 ЕД по 1 суппозиторию ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней. На наш взгляд, препарат Суперлимф® может эффективно использоваться в составе комплексной терапии мужчин с ХАП. Кроме того, целесообразно проведение более продолжительных исследований с анализом отдаленных результатов терапии для оценки эффективности применения Суперлимфа® в профилактике рецидивов ХАП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Urology. Russian clinical guidelines. Under the editorship of Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. M.: GEOTAR-Media; 2018. 480 s. Russian (Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкар. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2018. 480 с.)
2. Engeler D., Messelink E.J., Baranowski A.P. et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. 2022. ISBN 978-94-92671-07-3. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/chronic-pelvic-pain>
3. Nickel J. Prostatitis. CUA Guidelines. Canadian Urol. Assoc. J. 2011;5(5):306–315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031609>
4. Schaeffer A.J. Classification (Traditional and National Institutes of Health) and Demographics of Prostatitis/ Urology. 2002;60(6 Suppl):5–6; discussion 6–7. Doi: 10.1016/S0090-4295(02)02292-6.
5. Krieger J.N., Nyberg L.Jr, Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282(3):236–237.
6. Pushkar D.Yu., Segal A.S. Chronic abacterial prostatitis: a modern understanding of the problem. Vrachebnoe soslovie=Medical Caste 2004;(5–6):9–11. Russian (Пушкар Д.Ю., Сегал А.С. Хронический абактериальный простатит: современное понимание проблемы. Врачебное сословие. 2004;(5–6):9–11).
7. Gorbachev A.G., Borovets S.Yu., Al-Shukri S.H. et al. Chronic prostatitis: infectious or noninfectious? (clinical experimental research). Meditsina i obrazovanie Sibiri=Journal of Siberian Medical Sciences 2013;(5):7–10. Russian (Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х. и др. Хронический простатит: инфекционный или неинфекционный (клинико-экспериментальное исследование). Медицина и образование в Сибири 2013;(5):7–10).
8. Kadyrov Z.A., Stepanov V.S., Ramishvili Sh.V., Mashaneishvili Sh.G. Diagnostics of chronic nonbacterial prostatitis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery. 2019;20(3):36–42. Russian (Кадыров З.А., Степанов В.С., Рамишвили Ш.В., Машанейшвили Ш.Г. Диагностика хронического абактериального простатита. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(3):36–42). Doi: 10.17650/2070-9781-2019-20-3-00-00.
9. Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Local cytokinotherapy in the complex treatment of chronic prostatitis. Effective pharmacotherapy. 2022;18(27):26–38. Russian (Тюзииков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении хронического простатита. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(27):26–38). Doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-27-26-38.
10. Dorofeev S.D., Kudryavtsev Yu.V., Kudryavtseva L.V. Immunohistochemical aspects of chronic abacterial prostatitis. Effective pharmacotherapy. 2014;2:26–38. Russian (Дорофеев С.Д., Кудрявцев Ю.В., Кудрявцева Л.В. Иммуногистохимические аспекты хронического абактериального простатита. Эффективная фармакотерапия. 2014;2:26–38).
11. Jang T.L., Schaeffer A.J. The role of cytokines in prostatitis. World J. Urol. 2003;21(2):95–99.
12. Ledneva A.V., Styazhkina S.N., Chernenkova M.L., etc. Cytokinotherapy in clinical practice. Modern problems of science and education. 2011;6:35–39. Russian (Леднева А.В., Стяжкина С.Н., Черненко М.Л. и др. Цитокиноterapia в клинической практике. Современные проблемы науки и образования. 2011;6:35–39). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5267>
13. Superlimf® rectal and vaginal suppositories 10 units, 25 units: instructions for the use of the drug for medical use. Russian (Суперлимф® суппозитории ректальные и вагинальные 10 ЕД, 25 ЕД: инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.) <https://www.rlsnet.ru/drugs/superlimf-16414>.
14. Mazo E.B., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Dolgina E.N., Viryasov A.V. The effectiveness of cytokines (Superlimf) in the treatment of patients with inflammatory syndrome of chronic pelvic pain Bulletin of the Russian State Medical University. 2006;6(53):51–56. Russian (Мазо Е.Б., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгина Е.Н., Вирясов А.В. Эффективность применения цитокинов (Суперлимф) в лечении больных воспалительным синдромом хронической тазовой боли Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006;6(53):51–56).
15. Maso E.B., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Dolgina E.N., Viryasov A.V. The drug Superlimf in the complex treatment of chronic abacterial infectious prostatitis. Modern problems of dermatovenerology, immunology and medical cosmetology. 2006;2(2):35–42. Russian (Мазо Е.Б., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгина Е.Н., Вирясов А.В. Препарат Суперлимф® в комплексном лечении хронического абактериального инфекционного простатита. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2006;2(2):35–42).
16. Apolikhina I.A., Saidova A.S., Teterina T.A. The effectiveness of local cytokinotherapy in the complex treatment of patients with chronic cystitis. Obstetrics and gynecology. 2019;12:156–161. Russian (Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А. Эффективность применения локальной цитокиноterapiи в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. Акушерство и гинекология. 2019;12:156–161).
17. Saidova A.S., Apolikhina I.A., Gankovskaya L.V., etc. The effectiveness of cytokine therapy in the complex treatment of patients with chronic recurrent cystitis. Medical opponent. 2021;2(14):59–69. Russian (Саидова А.С., Аполихина И.А., Ганковская Л.В. и др. Эффективность применения цитокиноterapiи в комплексном лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом. Медицинский оппонент. 2021;2(14):59–69).
18. Rees J., Abrahams M., Doble A., Cooper A. and the Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. BJU Int. 2015;116:509–525. <https://doi.org/10.1111/bju.13101>
19. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Combined drug therapy of patients with BPH. Urology. 2018;1:101–105.
20. Kuzmenko A.V., Gyaurgiev T.A., Kuzmenko G.A. Our experience of using hexane extract of Serenoa Repens fruit (Permixon) in the treatment of LUTS in clinical practice. Urology. 2022;2:84–89.
21. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A., Barannikov I.I. Chronobiological status of patients with chronic prostatitis on the background of prostate adenoma. System analysis and management in biomedical systems. 2017;16(3):513–516.
22. Thakkinstant A., Attia J., Anothaisintawee T., Nickel J.C. α-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int. 2012;110(7):1014–1022.
23. Bozhedomov V.A. Modern opportunities for the treatment of chronic prostatitis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery. 2016;17(3):10–22. Russian (Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита. Андрология и генитальная хирургия. 2016;17(3):10–22).
24. Polackwich A.S., Shoskes D.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016;19(2):132–138. Doi: 10.1038/pcan.2016.8.
25. Lokshin K.L. Prostatitis: what's new in basic science and clinical studies? Vestnik urologii = Herald Urology 2017;5(4):69–78. Russian (Локшин К.Л. Простатит: что нового и полезного в фундаментальных и клинических исследованиях? Вестник урологии 2017;5(4):69–78). Doi:10.21886/2308-6424-2017-5-4-69-78
26. Chen L., Zhang M., Liang C. Chronic prostatitis and pelvic pain syndrome:

another autoimmune disease? Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2021;69(1):24.

27. Miller L.J., Fisher K.A., Goralski S.J. et al. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. J. Urol. 2002;167(2 Pt. 1):753–756.
28. Chen L., Bian Z., Chen J., et al. Immunological alterations in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and experimental autoimmune prostatitis model: a systematic review and meta-analysis. Cytokine. 2021;141:155440.
29. Ma J., Gharraee-Kermani M., Kunju L., Hollingsworth J.M. et al. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms. J. Urol. 2012;188(4):1375–1381.

Поступила 10.12.2022

Принята в печать 26.12.2022

Received 10.12.2022

Accepted 26.12.2022

Источник финансирования: не указан

Financing source: not specified

THE EFFICIENCY OF VARIOUS CYTOKINE THERAPY REGIMENS IN THE COMPLEX TREATMENT OF MEN WITH CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS

T.A. Gyaurgiev, A.V. Kuzmenko, V.V. Kuzmenko

FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Corresponding author: T.A. Gyaurgiev – 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: gta001100@yandex.ru

Introduction. Chronic prostatitis (CP) is one of the most important and discussed urological diseases. Treatment of bacterial CP with an established pathogen usually is not associated with any difficulties. Chronic abacterial prostatitis (CAP) remains the most problematic issue. Immune defense mechanisms are important in the development of CP, including a decrease in the functional activity of monocytes/macrophages, neutrophils, as well as imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Aim. To evaluate the efficiency of various schemes of using the immunomodulatory drug Superlymph® as part of the combination therapy of men with CAP.

Materials and methods. A total of 90 patients with category IIIa CAP (NIH, 1995) were included in the study. In the control group, patients received basic therapy of CAP, namely behavioral therapy, α 1-adrenoblocker and fluoroquinolone for 28 days. In the main group I basic therapy in combination with Superlymph® 25 ME in one suppository q.d. for 20 days was administered. In the main group II basic therapy in combination with Superlymph® 10 ME in one suppository b.i.d. for 20 days was given. Evaluation of treatment efficiency was carried out after 14 ± 2 days (visit 2) and 28 ± 2 days (visit 3) from the start of treatment.

Results. The study groups were homogeneous, and baseline characteristics did not differ significantly ($p > 0.05$). However, significant differences were found between the results in the main groups and the control group at visit 2 for all the indicators ($p < 0.05$). The number of daytime urinations was lower in the main group I and II compared to CG by 16.7% and 28.4%, the number of night urination by 28% and 40%, the average IPSS score by 29.1% and 38.3%, the average QoL score by 32.4% and 45.9%, the average NIH-CPSI score by 26.8% and 37.4%, the number of leukocytes in expressed prostatic secretion by 41.2%

and 52.1%, prostate volume by 16.8% and 21.8%, bladder volume by 15.8% and 21.7%, and Q_{max} by 14.3% and 21.2%, respectively. Similar significant differences between the main groups and control group were also seen at visit 3, while the indicators in main groups I and II reached normal values after 28 days of therapy.

In this study, for the first time, a comparative analysis of two different treatment regimens with Superlymph® was carried out. In the main group I, patients received suppositories at a dose of 25ME q.d., while in the main group II, the drug was administered 10 ME b.i.d. The results indicate a comparable efficiency of both schemes after 4 weeks. However, in the main group II, after 2 weeks, there was a significantly more pronounced positive dynamics of all indicators in comparison with the main group I ($p < 0.05$). Consequently, the use of Superlymph® at a dose of 10ME b.i.d. a day allows to reduce the severity of the inflammatory process in a shorter time.

Conclusion. The use of Superlymph® in patients with CAP allows to reduce the severity of clinical manifestations in a shorter time, and has a positive effect on the dynamics of the inflammatory process, which leads to an improvement in the quality of life. According to our results, the most effective scheme in patients with CAP is basic therapy in combination with Superlymph® 10 ME for 1 suppository 2 times a day for 10 days. In our opinion, Superlymph® can be effectively used as part of the combination therapy of men with CAP.

Key words: Chronic abacterial prostatitis, cytokine therapy, immunomodulating preparations, natural cytokine complex, Superlymph®.

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Gyaurgiev T.A., Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V. The efficiency of various cytokine therapy regimens in the complex treatment of men with chronic abacterial prostatitis. Urologia. 2023;1:12–19

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.12-19>

Информация об авторах:

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

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>

Кузьменко В.В. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkovv2003@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7803-8832>

Author information:

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; gta001100@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-6264>

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>

Kuzmenko V.V. – MD, professor, professor at the Department of Specialized Surgical disciplines of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7803-8832>

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ЕГО СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В АСПЕКТАХ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ЭВОЛЮЦИИ ДГПЖ

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия

Автор для связи: И. С. Шорманов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ, Ярославль, Россия; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Введение. Увеличение доли лиц с различными расстройствами мочеиспускания, в основе которых лежит анатомо-функциональная перестройка мочевого пузыря в связи со старением, сегодня никем не оспаривается, а актуальность данной проблемы в связи с ростом продолжительности жизни со временем становится только выше. При этом особенности морфогенеза преобразований мочевого пузыря, в частности вопросы структурной перестройки его сосудистого русла, до сих пор практически не освещены в литературе. У мужчин дополнительной трансформации, ассоциированной с возрастом, нижние мочевыводящие пути подвергаются вследствие инфравезикальной обструкции, обусловленной гиперплазией предстательной железы (ГПЖ). Несмотря на длительную историю изучения ГПЖ, до сих пор до сих пор не полностью раскрыты морфологические детерминанты эволюции заболевания — от компенсации к декомпенсации нижних мочевыводящих путей, в частности, роль в этих процессах сосудистого фактора. Кроме того, структурные перестройки мышечного слоя стенки мочевого пузыря при ГПЖ формируются на фоне предшествующих возрастных изменений как самого детрузора, так и его сосудистой системы, которые не могут не оказывать влияния на динамику прогрессирования заболевания.

Цель исследования: изучение структурных изменений детрузора и его сосудистого русла, ассоциированных с возрастом, и установление роли выявленных закономерностей в течении ГПЖ. **Материалы и методы.** Материалом послужили фрагменты стенки мочевого пузыря, полученные при проведении: а) аутопсий 35 мужчин в возрасте 60–80 лет, умерших от заболеваний, не относящихся к урологической или сердечно-сосудистой патологии; б) аутопсий 35 мужчин в возрасте 60–80 лет, имевших ГПЖ без признаков декомпенсации мочевого пузыря; в) интраоперационных биопсий 25 мужчинам того же возраста, оперированных по поводу хронической задержки мочи (объем остаточной мочи более 300 мл), двустороннего уретерогидронефроза как осложнений ГПЖ. В качестве контроля использовали материал, полученный от 20 лиц мужского пола в возрасте 20–30 лет, погибших в результате причин насильственного характера.

Гистологические срезы мочевого пузыря окрашивали гематоксилин-эозином по Масону и по Харту. Выполняли обзорную микроскопию, стереометрию структурных компонентов детрузора, применяв специальную окулярную вставку с нанесенными на нее 100 равноудаленными точками и морфометрию сосудов мочевого пузыря. При морфометрическом исследовании сосудистого русла в артериях производили измерение толщины средней оболочки стенки (*tunica media*), в венах — толщины всей стенки в мкм. Кроме того, проводили ШИК-реакцию и иммуногистохимическое исследование указанных гистологических срезов. Оценку ИГХ препаратов проводили полуколичественным методом с учетом степени окрашивания в 10 полях зрения ($\times 200$).

Цифровой материал обрабатывали с помощью программы STATISTICA с использованием t-критерия Стьюдента. Распределение полученных цифровых данных соответствовало нормальному. Полученные данные считали достоверными, если вероятность ошибки не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. В ходе естественного старения в мочевом пузыре наблюдается структурная перестройка его сосудистого русла начиная от внеорганных артерий с развитием атеросклероза и заканчивая внутриорганными артериями, с их перестройкой вследствие артериальной гипертензии. Нарастающая ангиопатия приводит к развитию хронической ишемии детрузора, инициирующей формирование очаговой атрофии гладкой мускулатуры, деструктивных изменений эластического каркаса, нейродегенерации и склероза стромы. Длительно существующая ГПЖ приводит к компенсаторной перестройке детрузора, выражающейся в гипертрофии ранее неизмененных участков. При этом возраст-ассоциированные атрофически-склеротические изменения гладкой мускулатуры сочетаются с гипертрофией отдельных зон мышечного слоя стенки мочевого пузыря. Для поддержания адекватного кровоснабжения гипертрофированных участков детрузора в артериальном и венозном руслах мочевого пузыря формируется комплекс миогенных структур, способных регулировать кровообращение, ставя его в зависимость от энергозатрат конкретных зон этого органа. Однако прогрессирующие возрастные изменения в артериях и венах со временем приводят к нарастанию хронической гипоксии, нарушению нервной регуляции и дистонии сосудов, усилению ангиосклероза и гиалиноза, склерозу внутрисосудистых миогенных структур с утратой их функции, регулирующей кровоток, а также появлению флелотромбоза. В результате нарастающая сосудистая декомпенсация в условиях продолжающейся инфравезикальной обструкции (ИВО) усиливает ишемию мочевого пузыря, приближая декомпенсацию нижних мочевых путей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Шорманов И.С., Куликов С.В., Соловьёв А.С. Функциональная морфология мочевого пузыря и его сосудистой системы в аспектах возрастных изменений и эволюции ДГПЖ. Урология. 2023;1:20–27
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.20-27>

Введение. Неизбежным следствием растущей продолжительности жизни населения планеты является увеличение доли геронтологических заболеваний в общей структуре болезней современного человека [1, 2]. Большинство исследователей сегодня указывают на то, что в связи со старением имеется тенденция к увеличению распространенности различных расстройств мочеиспускания, в основе которых лежит анатомо-функциональная перестройка мочевого пузыря, степень которой прямо коррелирует с возрастом [3–6]. Данная трансформация проявляется снижением скорости потока мочи, увеличением объема остаточной мочи и развитием гиперактивности детрузора. Эта симптоматика универсальна, не зависит от пола и является едва ли не основной причиной снижения качества жизни людей пожилого и старческого возраста [7, 8].

Между тем этиология и морфогенез структурной реорганизации мочевого пузыря в связи с возрастом изучены недостаточно, а имеющаяся информация часто выглядит противоречиво [9, 10]. Так, нет четкого сущностного понимания этого процесса, а именно: считать ли его результатом биологического старения, выражающегося в истощении тканевых ресурсов мочевого пузыря, или рассматривать как следствие имеющихся «фоновых» нозологий [11, 12]? В настоящее время с позиций патоморфологических изменений все исследователи единодушны лишь в неизбежности двух патологических процессов: прогрессирующей атрофии мышечных волокон и фиброза детрузора [13–15]. Детали же, касающиеся наличия и вектора структурной перестройки органного сосудистого русла, практически не освещены в литературе.

У мужчин дополнительным структурным преобразованием, ассоциированным с возрастом, являются нижние мочевыводящие пути подвержены также вследствие инфравезикальной обструкции, обусловленной гиперплазией предстательной железы [16]. Несмотря на длительную историю изучения патогенеза ГПЖ, до сих пор не полностью раскрыты механизмы расстройств мочеиспускания, обусловленные этой нозологией, а также морфологические детерминанты эволюции заболевания, а именно перехода от компенсации к декомпенсации нижних мочевых путей [17–19]. При этом важно отметить, что структурная перестройка мышечного слоя стенки мочевого пузыря при ГПЖ формируется на фоне прогрессирующих возрастных изменений как самого детрузора, так и его сосудистой системы, уровень компенсации кровотока в которой не может не отражаться на динамике структурных преобразований мочевого пузыря в ходе эволюции заболевания. Однако роль указанной сосудистой перестройки в поддержании компенсации детрузора при ГПЖ и «триггеры», способствующие ее срыву, мало обсуждаются в литературе [20–22]. Между тем полученные данные имели бы не только теоретическое, но и большое практическое значение, направляя вектор консервативной терапии ГПЖ в сторону ангиопротекции.

Цель исследования заключается в изучении структурных изменений детрузора и его сосудистого русла, ассоциированных с возрастом, и установлении роли выявленных закономерностей в клиническом течении ГПЖ.

Материалы и методы исследования. Материалом послужили фрагменты стенки мочевого пузыря, полученные при проведении аутопсий в патологоанатомическом отделении ГБУЗ ЯО ОКБ от 35 мужчин в возрасте 60–80 лет (группа «сенильный мочевой пузырь» – СМП), умерших от заболеваний, не относящихся к урологической и сердечно-сосудистой патологии, и не участвовавших в танатогенезе. Кроме того, участки этого органа были взяты у 35 мужчин той же возрастной категории, имевших ГПЖ без признаков декомпенсации мочевого пузыря (группа «компенсированная ГПЖ» – ГПЖк). В данных случаях ГПЖ не служила основной причиной смерти и выступала в качестве сопутствующего заболевания. Наряду с этим фрагменты мочевого пузыря были получены в результате интраоперационной биопсии у 25 мужчин того же возраста, оперированных по поводу хронической задержки мочи (объем остаточной мочи более 300 мл), двустороннего уретерогидронефроза как осложнений ГПЖ (группа «декомпенсированная ГПЖ» – ГПЖд). Во всех подобных случаях ГПЖ являлась основным заболеванием. В качестве контроля использовали материал из танатологического отделения ГУЗ ЯО ЯОБСМЭ, полученный от 20 лиц мужского пола в возрасте 20–30 лет, погибших в результате причин насильственного характера (группа «контроль»).

Материал для гистологического исследования получали путем вырезки участков органа из различных отделов мочевого пузыря (дно, верхушка, боковые стенки) на всю толщину стенки, включая паравезикальную клетчатку. Материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной не более 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по Масону (для выявления коллагеновых волокон) с использованием бриллиантового зеленого, фукселином по Харту (для выявления эластических волокон), а также проводили ШИК-реакцию (реакция с Шифф-йодной кислотой) в модификации Мак Мануса. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) полученных при вырезке участков мочевого пузыря выполняли на парафиновых срезах с использованием мышиных моноклональных антител CD 34 (Cell Marque, USA), S100 (Cell Marque, USA), α -SMA (DAKO, USA). Оценку ИГХ препаратов проводили количественным методом с учетом степени окрашивания в 10 полях зрения ($\times 200$). При морфометрическом исследовании сосудистого русла в артериях производили измерение толщины средней оболочки стенки (tunica media), в венах – толщины всей стенки. В обоих случаях толщину измеряли в мкм, кроме того, в крупных артериях измеряли толщину внутренней оболочки (интимы) в мкм. Для определения удельной площади структурных компонентов детрузора (мышечные волокна, межмышечная строма и сосуды) использовали стереометрическое исследование, применив специальную окулярную вставку с нанесенными на нее 100 равноудаленными точками. Цифровой материал обрабатывали с помощью программы STATISTICA с использованием t-критерия Стьюдента. Распределение полученных цифровых данных соответствовало нормаль-

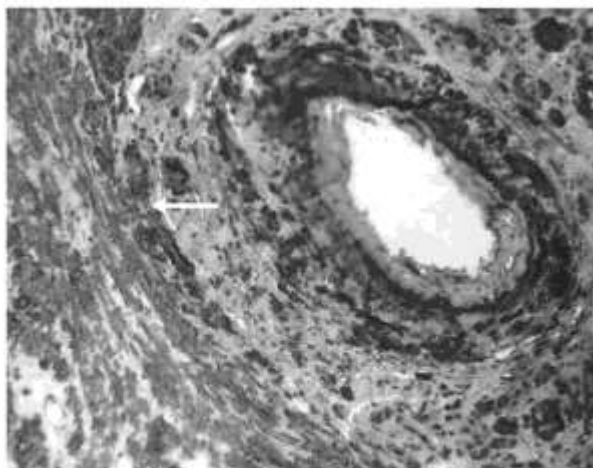


Рис. 1. ИГХ. Гипертрофия средней оболочки крупной интраорганных артерий мочевого пузыря с высокой экспрессией гладкомышечного актина α -SMA в гладкой мускулатуре сосуда и миоцитах детрузора (показано стрелкой) при компенсированной гиперплазии предстательной железы
Фиксация: нейтральный формалин.
Окраска: непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к α -SMA.
Увеличение: 100.



Рис. 2. ИГХ. Гипертрофия гладкой мускулатуры стенки крупной вены мочевого пузыря с высокой экспрессией гладкомышечного актина α -SMA при компенсированной гиперплазии предстательной железы
Фиксация: нейтральный формалин.
Окраска: непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к α -SMA.
Увеличение: 160.

ному. Полученные данные считали достоверными, если вероятность ошибки не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты. У мужчин пожилого и старческого возраста в сериях СМП и ГПЖк просвет внеорганных артерий был сужен атеросклеротическими бляшками на 30%. В крупных и средних интраорганных артериях выявлялась гипертрофия гладкой мускулатуры средней оболочки (медии) с выраженной экспрессией в ней гладкомышечного актина α -SMA (рис. 1), а их внутренняя эластическая мембрана подвергалась расщеплению на несколько листов, т.е. гиперэластозу, что является морфологическим маркером артериальной гипертензии. В интима некоторых артерий определялся «функциональный» слой косопроходной гладкой мускулатуры. Такие сосуды (артерии замыкающего типа) способны при необходимости за счет сокращения гладких миоцитов резко уменьшать приток крови. Однако данный слой нередко подвергался склерозу, вследствие этого толщина интимы возрастала в 5 раз ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Просвет мелких артерий и артериол в обеих сериях суживался, их стенки утолщались, становились бесструктурными и замещались гиалином со снижением экспрессии α -SMA. В крупных внеорганных венах определялось неравномерное утолщение стенок вследствие гиперплазии и гипертрофии гладких миоцитов и повышением экспрессии в них α -SMA (рис. 2).

Морфометрическое исследование в сериях СМП и ГПЖк показало, что толщина медии крупных артерий увеличивалась в 5,2 раза ($p < 0,001$), средних – в 2 ($p < 0,001$), мелких артерий – в 1,4 ($p < 0,05$), артериол в – 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В крупных венах толщина стенки возрастала в 4,6 раза, средних – в 2 ($p < 0,001$), в мелких – в 1,8 ($p < 0,001$), в венах – в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

У мужчин пожилого и старческого возраста при СМП в детрузоре фиксировались атрофические, склеротические изменения и разрушение эластического каркаса. Первые выражались в истончении гладкой мускулатуры, что отражалось на уменьшении ее удельной площади в 2 раза ($p < 0,001$), вторые – в разрастании грубоволокнистой сое-

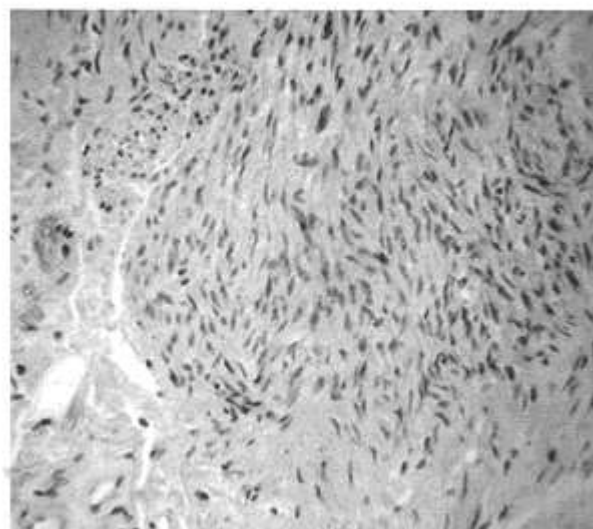


Рис. 3. Обзорная микроскопия. Гипертрофия гладкомышечных клеток детрузора при компенсированной гиперплазии предстательной железы
Фиксация: нейтральный формалин.
Окраска: гематоксилин и эозин.
Увеличение: 160.

динительной ткани в межмышечной строме с увеличением удельной площади в 1,5 раза ($p < 0,05$), а третьи – в разрушении эластических волокон на отдельные фрагменты.

В серии ГПЖк на фоне атрофически-склеротических изменений определялись участки детрузора, характеризующиеся крупными размерами гладкомышечных клеток, имеющими большие гиперхромные ядра (рис. 3). В них отмечается высокая экспрессия α -SMA (рис. 1) по сравнению не только с СМП, но и с группой контроля. В таких группах мышечных клеток обнаруживалась хорошо развитая сеть эластических волокон. Кроме того, в межмышечной строме выявлялось увеличение численности капилляров с высокой экспрессией в них CD34. Заметные качественные изменения в детрузоре отражались на его количественных параме-

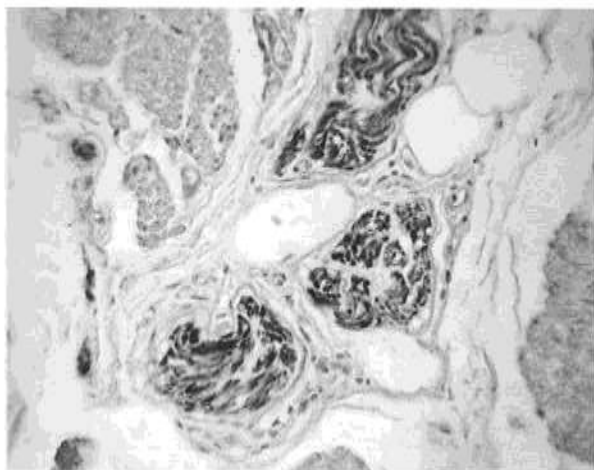


Рис. 4. ИГХ. Слабая экспрессия белка S100 в нервных волокнах детрузора при компенсированной гиперплазии предстательной железы

Фиксация: нейтральный формалин.
Окраска: непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к белку S100.
Увеличение: 200.

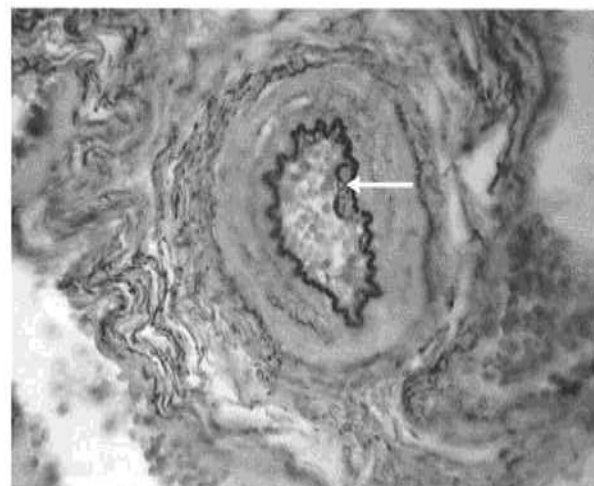


Рис. 5. Окраска эластических волокон.

Пучок интимальной мускулатуры мелкой артерии (показан стрелкой), расположенный между листками внутренней эластической мембраны при компенсированной гиперплазии предстательной железы

Фиксация: нейтральный формалин.
Окраска: фукселином по Харту.
Увеличение: 200.

трах. Так, удельная площадь мышечных волокон детрузора увеличивалась в 1,3 ($p < 0,001$) раза, сосудов – в 1,2 ($p < 0,05$), а стромы уменьшалась в 1,1 ($p < 0,05$) раза по сравнению с группой контроля. Наряду с этим в стенке мочевого пузыря отмечалась слабая экспрессия белка S100 в нервных волокнах (рис. 4) по сравнению с группой контроля, что отражает их повреждение и снижение нервной трофики.

Во внутриорганных артериях мочевого пузыря при ГПЖк в отличие от контроля и СМП выявлялись особые миогенные, регуляторные структуры в виде интимальной мускулатуры, мышечно-эластических сфинктеров и полиповидных подушек Конти. Все они появляются в условиях нарушенного кровообращения в детрузоре и способствуют перераспределению крови в пользу гипертрофированных его участков. Интимальная мускулатура артерий состояла из гладких миоцитов, имевших вид пучков различной формы и размеров, покрытых листками из внутренней эластической мембраны (рис. 5). Мышечно-эластические

сфинктеры представляли собой один или два гладкомышечных лепестка, располагавшихся в боковых ветвях артерий (рис. 6). Полиповидные подушки имели тонкую ножку или широкое основание, сформированные в результате выпячивания различных слоев стенки сосуда в просвет.

В венозном русле мочевого пузыря в серии ГПЖк также определялись мышечные, регуляторные образования, не встречавшиеся ни в контрольной серии, ни в серии СМП. Они были представлены мышечными «муфтами» внеорганных вен, мышечными валиками и клапанами внутриорганных вен. Венозные «муфты» представляли собой мощные гладкомышечные пласты с прослойками коллагеновых и эластических волокон, располагавшихся по всей окружности наружной оболочки крупных внеорганных вен, охватив их через определенные участки сосуда. Гладкомышечные валики в крупных и средних внутриорганных венах имели широкое основание и значительно выступали в просвет (рис. 7). Венозные клапаны

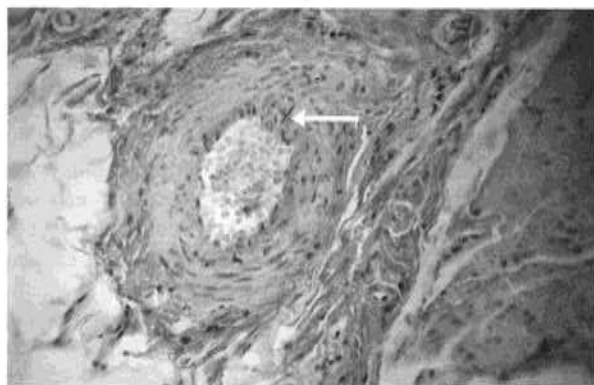


Рис. 6. Обзорная микроскопия. Мышечно-эластический сфинктер в устье средней артерии, представленный двумя лепестками (показан стрелкой) при компенсированной гиперплазии предстательной железы

Фиксация: нейтральный формалин.
Окраска: гематоксилин и эозин.
Увеличение: 160.

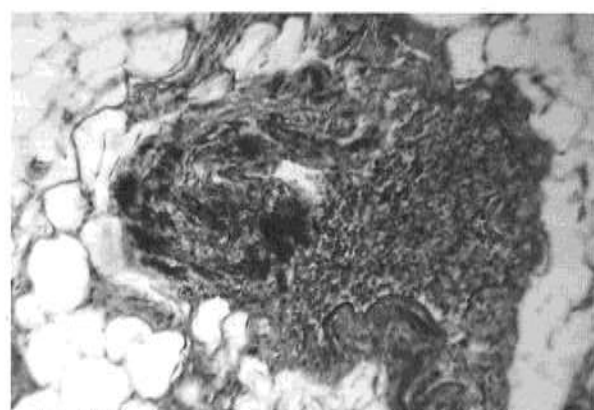


Рис. 7. Окраска коллагеновых волокон. Мышечный валик в стенке крупной вены, выступающий в ее просвет при компенсированной гиперплазии предстательной железы

Фиксация: нейтральный формалин.
Окраска: по Массону.
Увеличение: 160.

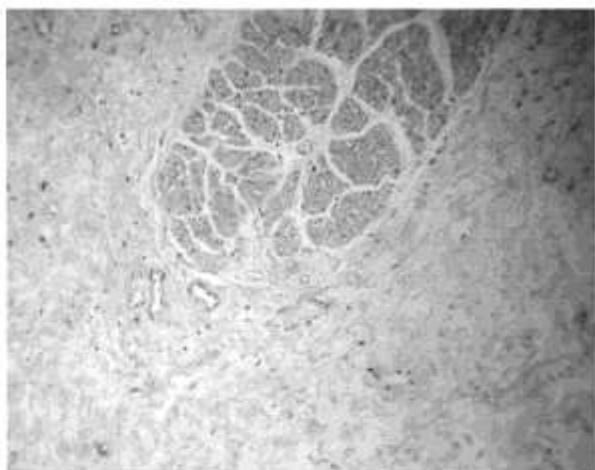


Рис. 8. Обзорная микроскопия. Грубый склероз и гиалиноз детрузора с атрофией гладкой мускулатуры при декомпенсированной гиперплазии предстательной железы. Фиксация нейтральным формалином. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 160.

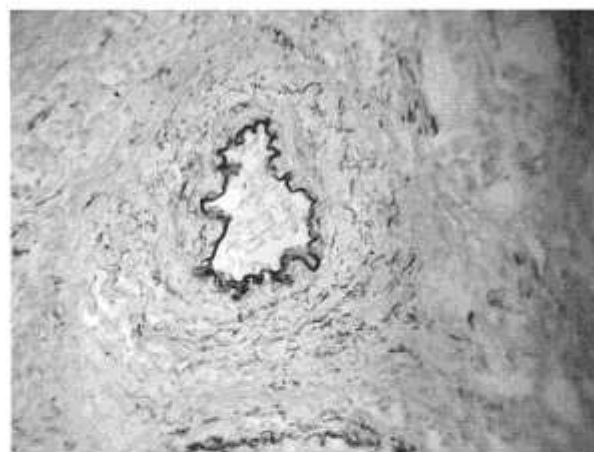


Рис. 9. Окраска эластических волокон. Неправильная конфигурация просвета и неравномерная складчатость внутренней эластической мембраны мелкой артерии мочевого пузыря при декомпенсированной гиперплазии предстательной железы. Фиксация нейтральным формалином. Окраска: фукселином по Харту. Увеличение: 160.

представляли собой удлиненные полиповидные структуры, где в их основании обнаруживались скопления гладких миоцитов, а ножка и тело состояли из фиброзной ткани.

Мышечная оболочка мочевого пузыря в серии ГПЖд подвергалась грубым структурным изменениям, которые выражались в развитии атрофически-склеротических процессов. При этом атрофия и склероз имели не очаговый, как при СМП и ГПЖк, а диффузный характер. Довольно часто рубцовые поля занимали большие площади детрузора с замещением или выраженной атрофией мышечных волокон (рис. 8). Как показывают данные стереометрического исследования, удельная площадь мышечных волокон детрузора уменьшалась в 2,3 ($p < 0,001$), а стромы увеличивалась в 1,3 ($p < 0,05$) раза по сравнению с ГПЖк. Удельная площадь сосудов достоверно не изменялась. Экспрессия S100 в нервных волокнах детрузора оставалась слабой.

Структурные изменения сосудистого русла в данной серии имели общие морфологические черты с сериями СМП и ГПЖк: стенозирующий атеросклероз внеорганных артерий, гипертрофия и гиперэластоз крупных и средних внутриорганных артерий, гиалиноз мелких артерий и артериол. В то же время косопролонгальный функциональный слой гладкой мускулатуры, характерный для «закрывающих артерий», вообще не обнаруживался. Внутренняя эластическая мембрана артерий не только расщеплялась на несколько отдельных листков, но и имела неравномерную складчатость и извилистость (рис. 9). Это указывало на наличие ангиодистонических, паретических изменений сосудистой стенки.

Морфометрическое исследование в серии ГПЖд показало, что толщина медины крупных артерий увеличивалась в 5,1 раза ($p < 0,001$), средних — в 2,2 ($p < 0,001$), мелких артерий — в 1,5 ($p < 0,05$), артериол — в 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В крупных венах толщина стенки возрастала в 4,4 раза, средних — в 2,1 ($p < 0,001$), в мелких — в 1,9 ($p < 0,001$), в венулах — в 1,5 раза ($p = 0,05$) по сравнению с контролем, практически не отличаясь от цифровых показателей серий СМП и ГПЖк.

Регуляторные миогенные структуры, которые хорошо представлены в артериях и венах мочевого пузыря при

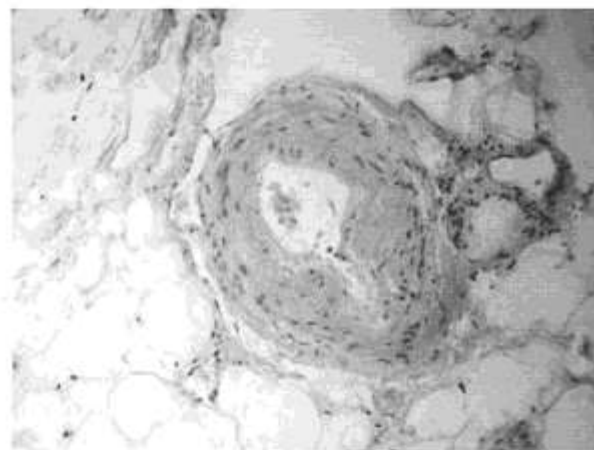


Рис. 10. Обзорная микроскопия. Гиалиноз мышечно-эластического сфинктера и склероз стенки средней артерии при декомпенсированной гиперплазии предстательной железы. Фиксация нейтральным формалином. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 160.

ГПЖк, в случае ГПЖд подвергались регрессивным структурным изменениям. Так, среди артерий численность сосудов с данными образованиями снижалась. В сохранившихся образованиях определялись грубые склеротические изменения, существовавшие наряду с имевшимся склерозом и гиалинозом медины (рис. 10).

В венах различного уровня ветвления наблюдалось выраженное полнокровие, в мелких венах и венулах — морфологическая картина стаза. Кроме того, в просвете вен выявлялись обтурирующие тромбы, состоявшие из фибрина и эритроцитов. В некоторых венозных коллекторах встречались организованные тромбы, плотно сращенные со стенкой сосуда, не подвергшиеся асептическому аутолизу. Стенки вен различного калибра утолщались в результате замещения мощной гладкой мускулатуры грубоволокнистой соединительной тканью. Наряду с флебосклерозом

склеротические изменения выявлены в описанных ранее регуляторных мышечных образованиях вен.

Обсуждение. Результаты наших исследований показали, что у мужчин пожилого и старческого возраста возникают выраженные морфологические изменения в сосудистом бассейне мочевого пузыря, «закладывающие фундамент» последующим его трансформациям в ходе эволюции гиперплазии предстательной железы. Так, при морфологическом исследовании выявляется структурная перестройка всего артериального русла начиная от внеорганных артерий с развитием атеросклероза и заканчивая перестройкой внутриорганных артерий, являющейся следствием артериальной гипертензии. Макро- и микроангиопатия приводит к развитию хронической ишемии детрузора, инициирующей формирование очаговой атрофии гладкой мускулатуры, деструктивных изменений эластического каркаса, нарушений нервной трофики и склероза стромы [23, 24]. Патологические изменения ангио- и гистоархитектоники сочетаются с включением сосудистых компенсаторно-приспособительных реакций, к одной из которых относится появление «замыкающих артерий», способствующих адаптации к расстройствам кровообращения в мышечном слое стенки пузыря [25, 26]. Присоединяющаяся ИВО на фоне ГПЖ приводит к рабочей гипертрофии ранее неизмененных мышечных волокон, в межмышечной строме которых возрастает степень капилляризации, необходимая для обеспечения активно функционирующей ткани. Таким образом, атрофически-склеротические изменения гладкой мускулатуры, инициированные хронической ишемией, сочетаются с гипертрофированными участками, что не противоречит принципу функциональной гетерогенности в работе одноименных структур [27], согласно которому любой орган, с одной стороны, в покое не использует для выполнения функции все структуры одновременно, с другой, при повышении функциональной нагрузки подключает в работу все имеющиеся структурные резервы. Для поддержания адекватного кровоснабжения гипертрофированных участков детрузора в артериальном русле мочевого пузыря формируется комплекс миогенных структур, способных регулировать нарушенную гемодинамику. К таким образованиям относятся пучки интимальной мускулатуры, мышечно-эластические сфинктеры и полиповидные подушки Конти. Повышение тонуса интимальной мускулатуры в сочетании с сокращением гладких мышц мидии приводит к укорочению, скручиванию и гофрированию сосуда, что сопровождается уменьшением или полной блокадой кровотока как по ним, так и по дистально расположенным боковым ветвям. Функциональная роль сфинктеров сводится к регуляции потоков крови, поступающих из магистральной артерии в боковую ветвь. Полиповидная подушка приводит к полному прекращению кровотока по магистральному стволу и отходящим от него боковым ветвям сосуда. В основе появления данных образований лежит процесс миграции гладких миоцитов в интиму через «окна» во внутренней эластической мембране, стимулом которой являются гемодинамические расстройства. Таким образом, вследствие активной работы регуляторных структур при гиперплазии предстательной железы на фоне нарушения гемоциркуляции происходит нормализация транспорта крови по внутриорганным артериям мочевого пузыря в зависимости от функциональной потребности детрузора. Такое активное «переключение», осуществляемое данными структурами, обеспечивает нормальное кровообращение в пользу гипертрофированных участков детрузора в ущерб участкам, подвергшимся в ходе возрастной инволюции

необратимым атрофически-склеротическим процессам. Наряду с артериальными структурами и в венозном русле мочевого пузыря появляются миогенные структуры, способные регулировать нарушенную гемодинамику и обеспечивать работу гипертрофированного детрузора. Мышечные «муфты», охватывающие сосуд сегментарно и циркулярно, и валики, формирующиеся во внутренней оболочке, в результате сокращения препятствуют венозному застою и развитию гипоксии, а при необходимости при расслаблении депонируют кровь. Аналогичная функциональная роль отводится и клапанному аппарату вен: предотвращение регургитации венозной крови и продвижение ее к сердцу или, наоборот, депонирование.

Однако прогрессирующие возрастные изменения в артериях в виде атеросклероза крупных артерий, а также гиалиноза мелких артерий и артериол, наблюдаемые при артериальной гипертензии, со временем приводят к нарастанию хронической гипоксии, которая способствует нарушению нервной регуляции сосудов и парезу артерий, усилению ангиосклероза и гиалиноза, а также появлению флеботромбоза. В результате склероза регуляторных структур артерий и вен наблюдается утрата их сократительной способности и регулирующей роли. Вследствие этого наблюдается грубый диффузный склероз детрузора с атрофией мышечных волокон.

Заключение. В ходе старения мужчины сосудистая система его мочевого пузыря и вторично детрузор подвергаются структурной перестройке, основным вектором которой следует считать атеросклеротические, ангиотонические и склеротические изменения сосудов разного уровня ветвления, включая склероз стенки венозных коллекторов и функционального слоя артерий «замыкающего» типа, а также атрофически-склеротическую трансформацию мышечной оболочки самого органа. При ИВО, обусловленной ГПЖ, детрузор и его сосудистое русло структурно перестраиваются уже на фоне имеющихся возрастных морфофункциональных трансформаций. Поэтому при компенсированной форме ГПЖ мышечный слой стенки мочевого пузыря подвергается очаговой гипертрофии в тех участках, которые ранее не подвергались атрофии и склерозу. Развитие локальной гипертрофии в условиях ишемии мочевого пузыря обеспечивается функционированием целого комплекса особых регуляторных миогенных образований в артериях и венах этого органа. При сохраняющейся ИВО детрузор подвергается уже выраженной атрофии и диффузному склерозу с образованием рубцовых полей, что является не только следствием хронической ишемии, но и результатом склероза регуляторных сосудистых структур, которые не только теряют способность к коррекции гемодинамики в детрузоре, но и, выступая в просвет, сами становятся механическим препятствием, усугубляя расстройства гемодинамики. Таким образом, срыв компенсаторных возможностей сосудистого русла детрузора, приводящий к атрофически-склеротической трансформации мышечного слоя мочевого пузыря, предопределяет нарушение его эвакуаторной функции и прогрессирование ГПЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Il'nickij A.N., Proshchaev K.I., Matejovska-Kubeshova H. i dr. Age-related viability in gerontology and geriatrics (review). Nauchnye rezultaty biomeditsinskih issledovanij. 2019;5(4):102-116. Russian (Ильницкий А.Н., Прошаев К.И., Матейовска-Кубешова Х. и др. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):102-116).
2. Demchenko T.V., Isaeva E.R. Gerontological aspects of somatic diseases:

modern research. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'e, adaptatsiya, razvitiye*. 2020;84(31):379–388. Doi: 10.23888/humJ20204379-388. Russian (Демченко Т.В., Исаева Е.Р. Геронтологические аспекты соматических заболеваний: современные исследования // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2020;84(31):379–388. Doi: 10.23888/humJ20204379-388).

3. Bunn F., Kirby M., Pinkney E. et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2015;69(2):199–217.
4. Loran O.B., Vishnevskij E.L., Vishnevskij A.E. The role of detrusor hypoxia in the pathogenesis of urination disorders in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiya i nefrologiya*. 1996;6:33–37. Russian (Лоран О.Б., Вишневецкий Е.Л., Вишневецкий А.Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология и нефрология*. 1996;6:33–37).
5. Stenzelius K., Mattiasson A., Hallberg IR, Westergren A. Symptoms of urinary and faecal incontinence among men and women 75+ in relations to health complaints and quality of life. *Neurourol Urodyn* 2004;(23):211–222. <https://doi.org/10.1002/nau.20030>.
6. Mazo E.B., Shkol'nikov M.E., Krivoborodov G.G. Hyperactive bladder in elderly patients. *Consilium Medicum*. 2006;8(12):97–101. Russian (Мазо Е.Б., Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь у больных пожилого возраста. *Consilium Medicum* 2006;8(12):97–101).
7. Viryasov A.V., Kolpakova N.A., Gorelik S.G., Belousov P.N. Actual problems of the emotional and psychological status of elderly and senile patients suffering from urinary incontinence. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;10-5:855–858; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35752> (data obrashcheniya: 15.05.2022). Russian (Вирясов А.В., Колпакова Н.А., Горелик С.Г., Белоусов П.Н. Актуальные проблемы состояния эмоцио-нально-психологического статуса пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих недержанием мочи. *Фундаментальные исследования*. 2014;10-5:855–858; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35752> (дата обращения: 15.05.2022).
8. Al'-Shukri S.H., Kaz'min I.V. Quality of life of patients with bladder hyperactivity. *Urologicheskie vedomosti*. 2011;1(1):21–26. Russian (Аль-Шукри, С.Х., Кузьмин И.В. Качество жизни больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Урологические ведомости*. 2011;1(1):21–26).
9. Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Apetov S.S., Vorslov L.O., Kalinchenko S.YU. Nocturia: modern gender aspects of epidemiology, pathogenesis and diagnosis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2013;(3):113–122. Russian (Тюзииков И.А., Греков Е.А., Апетов С.С., Ворслов Л.О., Калинин С.Ю. Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;(3):113–122).
10. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393(10191):2636–2646. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2590. PMID: 31171417.
11. Parfenov V.A. Nevrologiya, neiprosihiatriya. Neurological aspects of urinary incontinence in the elderly. *Psichosomatika*. 2013;(1):34–38. Russian (Парфенов В.А. Неврологические аспекты недержания мочи у пожилых людей. *Неврология, нейропсихиатрия. Психосоматика* 2013;(1):34–38).
12. Pranovich A.A., Proshchaev K.I. Biological predictors of aging of the genitourinary system. *Gerontologiya* 2018;6(1) (elektronnyj nauchnyj zhurnal) URL: <http://www.gerontology.ru/magazines?text=254> (Data obrashcheniya 29 dekabrya 2019). Russian (Пранович А.А., Прошчаев К.И. Биологические предикторы старения мочеполовой системы. *Геронтология* 2018;6(1) (электронный научный журнал) URL: <http://www.gerontology.ru/magazines?text=254> (Дата обращения 29 декабря 2019).
13. Azodzoj K.M., Tarcan T., Siroky M.B., Krane R.J. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit. *J Urol*. 1999;161(5):1626–1635.
14. Sagawa K., Aikawa K., Nomiya M., Ogawa S., Akaihashi H., Takahashi N., Ya-maguchi O., Kojima Y. Impaired detrusor contractility in a rat model of chronic bladder ischemia. *Urology*. 2013;81(6):1379.
15. Nomiya M., Sagawa K., Yazaki J., Takahashi N., Kushida N., Haga N., et al. Increased bladder activity is associated with elevated oxidative stress markers and proinflammatory cytokines in a rat model of atherosclerosis-induced chronic bladder ischemia. *Neurourol. Urodyn*. 2012;31:185–189.
16. Alyaev Yu.G. Diseases of the prostate gland. M.: GEOTAR-Media, 2009. 240 s. Russian (Аляев Ю.Г. Болезни предстательной железы. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. 240 с).
17. Bratchikov O.I., Ambaryan A.A., Krivolapov S.V., SHumakova E.A., Hmaruk A.P., Kryukov A.A. et al. Clinical and morphological aspects of decompensation of bladder function in patients with prostate adenoma. *Kurskij nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* 2008;(2):23–29. Russian (Братчиков О.И., Амбарян А.А., Криволапов С.В., Шумакова Е.А., Хмарук А.П., Крюков А.А. и др. Клинико-морфологические аспекты декомпенсации функции мочевого пузыря у больных аденомой предстательной железы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2008;(2):23–29).
18. Rubinstein M., Sampaio F.J., Costa W.S. Stereological study of collagen and elastic system in the detrusor muscle of bladders from controls and patients with infravesical obstruction. *Int Braz J Urol*. 2007;33(1):33–41. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382007000100006>
19. Oelke M., Hofner K., Jonas U., de la Rosette J.J., Ubbink D.T., Wijkstra H. Di-agnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol*. 2007;52(3):827–834. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.12.023>
20. Kazihinurov A.A., Kazihinurov R.A., Safiulin R.I. Disorders and methods of correction of microcirculation in diseases of the lower urinary tract. *Medicinskiy vestnik Bashkortostana* 2010;(5):94–98. Russian (Казихинуров А.А., Казихинуров Р.А. Сафиулин Р.И. Расстройства и методы коррекции микроциркуляции при заболеваниях нижних мочевых путей. *Медицинский вестник Башкортостана* 2010;(5):94–98).
21. Krivoborodov G.G. The use of alpha-blockers to eliminate symptoms from the lower urinary tract in benign prostatic hyperplasia. *Medicinskiy sovet*. 2014;19:24–27. Russian (Кривобородов Г.Г. Применение альфа-блокаторов для устранения симптомов со стороны нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии простаты. *Медицинский со-вет*. 2014;19:24–27).
22. Nejmark A.I., Lihachev A.G., Salamanov V.I., Gromov O.V., Selivanov A.A. Evaluation of the effectiveness of treatment of bladder hyperactivity and analysis of morphological features of detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia. *Sibirskij medicinskiy zhurnal* 2010;25(1):10–14. Russian (Неймарк А.И., Лихачев А.Г., Саламанов В.И., Громов О.В., Селиванов А.А. Оценка эффективности лечения гиперактивности мочевого пузыря и анализ морфологических особенностей детрузора у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;25(1):10–14).
23. Lushnikova E.L., Nepomnyashchih L.M., Nejmark A.I., Isaenko V.I., Molodyh O.P., Koldysheva E.V. et al. The role of structural and functional changes in smooth muscle cells of the detrusor and prostate gland in the development of an overactive bladder. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;(5):68–73. Russian (Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М., Неймарк А.И., Исаенко В.И., Молодых О.П., Колдышева Е.В. и др. Роль структурно-функциональных изменений гладкомышечных клеток детрузора и предстательной железы в развитии гипе-рактивного мочевого пузыря. *Фундаментальные исследования*. 2012;(5):68–73).
24. Miron V., Imbimbo C., Sessa G., Palmieri A., Longo N., Granata A.M., et al. Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in pa-tients with prostatic obstruction. *J Urol* 2004;172(4 Pt1):1386–1389. <https://doi.org/10.1097/j01.ju.00000139986.08972.e3>.
25. Zadorozhnaya M.P., Razumov V.V. Types of remodeling of vessels of different caliber in arterial hypertension. *Medicina v Kuzbasse*. 2019;18(2):30–36. Russian (Задорожная М.П., Разумов В.В. Типы ремоделирования сосудов разного калибра при артериальной гипертензии. *Медицина в Кузбассе*. 2019;18(2):30–36).
26. Weber K.T. et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol*. 1992;(1):3–16.
27. Sarkisov D.S., Pal'cev M.A., Hitrov N.K. General human pathology. M.: Medicina, 1997. 608 s. Russian (Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1997. 608 с).

Поступила 23.05.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 23.05.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE BLADDER AND ITS VASCULAR SYSTEM IN RELATION TO AGE CHANGES AND EVOLUTION OF BPH

I.S. Shormanov, S.V. Kulikov, A.S. Soloviev

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

Corresponding author: I.S. Shormanov — Ph.D., MD, Professor, Head of the Department of the Urology and Nephrology of FGBOU VO Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Pathology of FGBOU VO Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Introduction. The increase in the proportion of people with various urinary disorders, which are based on anatomical and functional bladder remodeling due to aging, is currently undeniable. This problem becomes more relevant due to the elevation in life expectancy. At the same time, the features of bladder remodeling, in particular, the structural changes of its vascular bed, are still practically not described in the literature. In men, the lower urinary tract undergoes additional transformation associated with age due to bladder outlet obstruction caused by benign prostatic hyperplasia (BPH). Despite the long history of studying BPH, the morphological basics of its evolution have not yet been fully elucidated, including the development of lower urinary tract decompensation and, in particular, the role of vascular changes. In addition, structural re-modeling of the bladder muscles in BPH is formed in those with pre-existing age-related changes in both the detrusor and its vascular system, which cannot but influence the dynamics of disease progression.

Aim. To study the structural changes of detrusor and its vascular bed associated with age, and to establish the role of their patterns in patients with BPH.

Materials and methods. The material was a specimen of the bladder wall obtained during: a) autopsies of 35 men aged 60–80 years who died from diseases not related to urological or cardiovascular pathology; b) autopsies of 35 men aged 60–80 years who had BPH without bladder decompensation; c) intraoperative biopsies of 25 men of the same age who undergone surgical treatment for chronic urinary retention (postvoid residual volume of more than 300 ml), bilateral hydronephrosis, as complications of BPH. As a control, we used the specimens obtained from 20 males aged 20–30 years who died as a result of violence.

Histological sections of the bladder wall were stained with hematoxylin-eosin, according to Mason and Hart. Standard microscopy and stereometry of detrusor structural components and morphometry of the urinary bladder vessels were performed using a special ocular insert with 100 equidistant points. During morphometric examination of the vascular bed the thickness of the middle layer of arteries wall (tunica media) was measured, as well as a thickness of the entire wall of the veins in microns. In addition, a Schiff test and Immunohistochemistry (IHC) of these histological sections were performed. The IHC was evaluated using a semi-quantitative method, taking into account the degree of staining in 10 fields of vision ($\times 200$).

The digital material was processed with the STATISTICA program using the Student's t-test. The distribution of the obtained data corresponded to normal. The data were considered reliable if the probability of making error did not exceed 5% ($p < 0.05$).

Results and discussion. In the course of natural aging, a structural remodeling of bladder vascular bed was observed, from the development of atherosclerosis of extra-organ arteries to restructuring of intra-organ arteries due to arterial hypertension. The progression of angiopathy leads

to the development of chronic detrusor ischemia, which initiates the formation of focal atrophy of the smooth muscles, destructive changes in the elastic fibers, neurodegeneration and stroma sclerosis. A long-term BPH leads to compensatory detrusor remodeling with hypertrophy of previously unchanged areas. At the same time, age-related atrophic and sclerotic changes in smooth muscles are accompanied with hypertrophy of individual areas of the bladder detrusor.

To maintain adequate blood supply to hypertrophied detrusor areas in the arterial and venous bladder vessels, a complex of myogenic structures is formed that can regulate blood circulation, making it dependent on the energy consumption of specific areas. However, progressive age-related changes in the arteries and veins eventually lead to an increase in chronic hypoxia, impaired nervous regulation and vascular dystonia, increased blood vessels sclerosis and hyalinosis, and sclerosis of intravascular myogenic structures with loss of their function of blood flow regulation, as well as the development of vein thrombosis. As a result, increasing vascular decompensation in patients with bladder outlet obstruction results in bladder ischemia and accelerates the decompensation of the lower urinary tract.

Key words: *detrusor, biological aging, vascular bed, regulatory structures, decompensation*

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Shormanov I.S., Kulikov S.V., Soloviev A.S. Functional morphology of the bladder and its vascular system in relation to age changes and evolution of BPH. Urologia. 2023;1:20–27

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.20-27>

Информация об авторах:

Шорманов И.С. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ, Ярославль, Россия; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Куликов С.В. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ, Ярославль, Россия; e-mail: kulikov268@yandex.ru

Соловьев А.С. — к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ, Ярославль, Россия; e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

Author information:

Shormanov I.S. — Ph.D., MD, Professor, Head of the Department of the Urology and Nephrology of FGBOU VO Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Pathology of FGBOU VO Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Kulikov S.V. — Ph.D., MD, Associate Professor, Head of the Department of Pathology of FGBOU VO Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia; e-mail: kulikov268@yandex.ru

Soloviev A.S. — Ph.D., Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology of FGBOU VO Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia; e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

ЭФФЕКТЫ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА ИЗ ЛАКТОФЕРРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКОЙ ПРИ УРОЛИТИАЗЕ И ПИЕЛОНЕФРИТЕ¹ ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С. М. Кирова», Астрахань, Россия;² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Астрахань, Россия

Автор для связи: А. А. Серебряков — врач-уролог ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С. М. Кирова», Астрахань, Россия; e-mail: serebryakov30@mail.ru

Цель работы: оценить роль лактоферрина и лактоферрицина в сыворотке крови и моче пациентов с приступом почечной колики на фоне МКБ и пиелонефрита.*Материалы и методы.* Обследованы 149 пациентов, поступивших в урологическое отделение ГБУЗ АО ГКБ № 3 Астрахани по экстренным показаниям с приступом почечной колики. Наряду со стандартными клиническими, лабораторно-инструментальными методами исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ультрасонография почек) у всех пациентов в крови и моче измеряли концентрацию СРБ и лактоферрина с помощью набора реагентов для ИФА (Лактоферрин «Вектор-Бест», Новосибирск). Чувствительность теста на СРБ и ЛФ составила 3–5 мкг/мл и 5 нг/мл соответственно. Исследования всего собранного материала на лактоферрицин производились отсроченно в лаборатории Астраханского ГМУ. На основании результатов клинического и инструментального исследований пациенты, поступившие с приступом почечной колики, были ретроспективно распределены на три группы: в первую вошли 38 больных МКБ. Во вторую — 64 пациента с обструктивным пиелонефритом, в третью — 47 пациентов, госпитализированных в стационар с характерными признаками первичного необструктивного пиелонефрита. Группы были сопоставимыми по полу и возрасту. Контролем служили образцы крови и мочи 25 доноров.*Результаты.* При сопоставлении группы пациентов с МКБ с группой пациентов с необструктивным и обструктивным пиелонефритом установлены высокодостоверные различия ($p < 0,0001$) по ЛФ, ЛФЦ, СРБ и количеству лейкоцитов в крови и осадке мочи. В моче по результатам ROC-анализа в парах МКБ без пиелонефрита по сравнению с обструктивным пиелонефритом установлены самые значимые различия для всех четырех изученных показателей: для ЛФ ($AUC=0,823$), для ЛФЦ ($AUC=0,832$), для СРБ ($AUC=0,829$), и количеству лейкоцитов в осадке мочи ($AUC=0,780$). *Обсуждение.* В крови и моче при МКБ и пиелонефрите сопоставлены эффекты бактерицидного пептида ЛФЦ с уровнями в биологических жидкостях СРБ, ЛФ и количества лейкоцитов. Установлено наибольшее диагностическое значение всех четырех изученных показателей в моче, а не в сыворотке ROC-анализа. Подтвердили более существенное влияние изученных показателей на пиелонефрит, чем на мочекаменную болезнь. Уровень лактоферрина и СРБ у пациентов при поступлении коррелирует с количеством лейкоцитов в крови и осадке мочи и со степенью воспалительного процесса в организме. А уровень пептида ЛФЦ в моче отражает степень инфицирования мочевыводящих путей.*Выводы.* Проведено сравнительное изучение тестов на ЛФ и ЛФЦ в сыворотке крови и моче пациентов, поступивших в урологический стационар с приступом почечной колики. Определение концентрации лактоферрицина в моче является информативным показателем. Таким образом, лактоферрин и продукт его гидролиза лактоферрицин отражают различные стороны инфекционно-воспалительного процесса при пиелонефрите.**Ключевые слова:** лактоферрин, лактоферрицин, С-реактивный белок, МКБ, пиелонефрит, определение в крови и моче, диагностическое значение

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Серебряков А.А., Мирошников В.М., Коханов А.В., Догадина А.О., Мехтиев К.Н. Эффекты антимикробного пептида из лактоферрина в сыворотке крови и моче у пациентов с почечной коликой при уролитиазе и пиелонефрите. Урология. 2023;1:28–33

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.28-33>

Введение. Пиелонефрит очень часто сопровождает мочекаменную болезнь, доброкачественную гиперплазию простаты, аномалии развития мочеполовых органов и другие урологические заболевания. Наоборот, у массы пациентов с уролитиазом, нуждающихся в неотложной урологической помощи, наблюдаются почечная колика или вторичный пиелонефрит. Несмотря на многообразие методов лечения и лекарственных средств, количество острых пиелонефритов и рецидивов хронического пиелонефрита увеличивает-

ся [1–3]. По данным исследователей Европейской ассоциации по контролю и мониторингу резистентности к антибактериальным препаратам в первом десятилетии XXI в. в европейских странах, устойчивость *Escherichia coli* к антибиотикам группы цефалоспоринов третьего поколения и пенициллинов при урологической инфекции повысилась до критической величины 15–25% [4].

Кроме того, за последние годы изменилась и сама клиническая картина пиелонефрита, проявлявшаяся в более

частом выявлении малосимптомных форм болезни, несмотря на выраженные воспалительно-деструктивные изменения в органах мочевыделительной системы (МВС). В связи с этим в качестве альтернативы или дополнения к антибиотикам повышенный интерес представляют антимикробные пептиды (АМП), прежде всего те, которые синтезируются лейкоцитами или эпителиальными клетками МВС [5]. Некоторые из АМП, например α -дефензин, уже находят применение в дифференциальной диагностике: он обнаруживается в моче при пиелонефрите, но не у пациентов с гломерулонефритом [6, 7]. Доказано, что и активированные нейтрофилы, и эпителиоциты в моче секретируют такие АМП, как лактоферрин, липокалин, кателицидин, α - и β -дефензины и др. [8, 9].

Лактоферрин (ЛФ) — железосвязывающий транспортный белок, который является одним из компонентов иммунной системы организма [10]. Кроме того, ЛФ, синтезируемый во вторичных гранулах нейтрофилов, выполняет важную роль в антимикробной защите [11, 12]. На сегодняшний день установлены антимикробные свойства ЛФ в отношении *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Candida*, *Toxoplasma gondii* [13]. Также ЛФ продуцируется эпителием мочевого тракта начиная от дистальных отделов собирательных канальцев почек. Нормальное содержание ЛФ в моче колеблется от 14 до 145 нг/мл [14].

Среди различных механизмов ингибирования бактериального роста с помощью лактоферрина есть и вариант конкурентного с бактериями за атомы железа, и влияние белка на структуру клеточной мембраны бактерий, и самостоятельный антимикробный эффект короткого положительно заряженного N-концевого участка полипептидной цепи ЛФ, получившего имя лактоферрицин (ЛФЦ) [15–17]. По литературным данным, антимикробный механизм ЛФЦ во многом сравним с эффектом других АМП животного происхождения (дефензины, протегрины или бактеницины) [9]. В других экспериментах по сравнению антимикробной активности ЛФЦ и ЛФ пептид продемонстрировал более высокую активность даже в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* или *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к антибиотикам, что свидетельствует о важности дальнейших исследований в данном направлении [16, 17].

Следовательно, любые исследования, касающиеся антимикробных пептидов как нового класса индикаторов инфицирования мочевыделительной системы, актуальны и несут эффект новизны. А бактерицидный пептид лактоферрицин в данной статье исследуется как дополнительный критерий в дифференциальной диагностике пиелонефрита.

Цель данной работы — оценить роль лактоферрина и лактоферрицина в сыворотке крови и моче пациентов с приступом почечной колики на фоне МКБ и пиелонефрита.

Материалы и методы. Обследованы 149 пациентов урологического отделения ГБУЗ АО ГKB № 3 Астрахани,

поступивших по экстренным показаниям с приступом почечной колики. На основании результатов стандартного клинико-лабораторного и инструментального исследований пациенты, поступившие с приступом почечной колики, были ретроспективно распределены на три группы. К первой группе отнесены 38 больных мочекаменной болезнью (МКБ). Ко второй — 64 пациента с обструктивным пиелонефритом, к третьей группе — 47 пациентов, госпитализированных в стационар с характерными признаками первичного необструктивного пиелонефрита. Контролем служили образцы крови и мочи 25 доноров. Все три группы включили пациентов от 17 до 55 лет и были сопоставимыми по возрасту и полу, о чем свидетельствует табл. 1.

Средний возраст в контрольной группе доноров составил $38,6 \pm 10,11$ года ($38,1 \pm 11,13$ для мужчин и $38,8 \pm 10,03$ для женщин). В группе пациентов с МКБ средний возраст составил $39,2 \pm 10,1$ года ($38,7 \pm 9,73$ и $39,8 \pm 10,88$), в группе пациентов с обструктивным пиелонефритом — $38,7 \pm 10,20$ года ($38,5 \pm 10,35$ и $39,0 \pm 10,17$), а в группе пациентов с первичным необструктивным пиелонефритом — $39,9 \pm 9,61$ года ($39,9 \pm 10,54$ и $39,9 \pm 9,53$ соответственно).

Клинические исследования одобрены на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ (протокол № 4 от 06.05.2019). Из данного исследования исключены пациенты с опухолями, аденомой простаты, циститом, аномалиями развития почек и мочевыводящих путей, пациенты с выраженными нарушениями функции почек, пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем (хламидиоз, микоплазменная инфекция, гонорея, трихомониаз, папилломатозная инфекция), и беременные женщины. Исключены из исследования больные, получавшие на протяжении последних 2 нед. до поступления в стационар систематическую антибактериальную терапию.

У всех пациентов при поступлении до назначения эмпирической стартовой терапии наряду с общим анализом крови и мочи определяли концентрацию лейкоцитов в крови и осадке при микроскопии, уровня С-реактивного белка (СРБ), лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ).

Концентрацию СРБ в сыворотке крови и моче измеряли иммунодиффузионным методом в агаре со стандартной антисывороткой производства ЗАО «Вектор-Бест» с чувствительностью метода 3–5 мкг/мл. Концентрацию ЛФ определяли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа «Лактоферрин Вектор-Бест», (Новосибирск, Россия) с чувствительностью теста 5 нг/мл.

Исследования собранного у пациентов материала на пептид лактоферрицин (ЛФЦ) проводились отсроченно в лаборатории Астраханского государственного медицинского университета (ГМУ). Индивидуальные образцы сывороток крови и мочи больных и пациентов контрольной группы (доноры) закисляли до pH=2,0, добавляли раст-

Таблица 1
Распределение обследованных больных МКБ и пиелонефритом по возрасту и полу

Всего обследованных	Возраст (лет)				Пол	
	17–25	26–35	36–45	46–55	М	Ж
Контрольная группа — доноры (n=25)	3	7	8	7	7	18
МКБ, почечная колика (n=38)	5	8	14	11	22	16
Обструктивный пиелонефрит (n=64)	9	15	22	18	8	56
Необструктивный пиелонефрит (n=47)	5	9	19	14	9	38
Всего больных (n=149)	19	32	55	43	39	110

Сопоставление уровней лактоферрина, лактоферрина, С-реактивного белка и количества лейкоцитов в крови и моче у больных с МКБ, обструктивным и необструктивным пиелонефритом

Биопроба		Результаты определения в группах средней арифметической (М) и стандартного отклонения (σ) и отношения % к контролю			
		МКБ n=38	необструктивный пиелонефрит n=47	обструктивный пиелонефрит n=64	Доноры n=25
ЛФ	Сыворотка крови (нг/мл)	1404±620,6 125%	2849±2159* 253% $p<0,0001$	2853±1698* 253% $p<0,0001$	1130±510,6 100%
	Моча (нг/мл)	112±65,9* 421%	215±106,4* 808% $p<0,0001$	250±129,7* 940% $p<0,0001$	26,6±17,0 100%
ЛФЦ	Сыворотка крови (Еоп/мл)	0,33±0,177* 132%	0,48±0,217* 192% $p=0,0008$	0,45±0,196* 180% $p=0,0023$	0,25±0,117 100%
	Моча (Еоп/мл)	0,29±0,111* 132%	0,41±0,154* 186% $p<0,0001$	0,49±0,166* 205% $p<0,0001$	0,22±0,107 100%
СРБ	Сыворотка крови (мг/л)	5,4±5,46* 415%	9,9±14,57* 762% $p=0,054$	11,5±13,50* 885% $p=0,002$	1,3±2,10 100%
	Моча (мг/л)	4,8±4,83* 545%	10,9±17,51* 1239% $p=0,025$	12,7±14,94* 1443% $p=0,0002$	0,88±1,054 100%
Уровень лейкоцитов	Из формулы крови (109/л)	6,5±2,59* 141%	9,3±5,12* 202% $p=0,002$	11,5±6,18* 250% $p<0,0001$	4,6±1,07 100%
	Осадок мочи количество клеток в п/з	11,5±2,28* 548%	15,4±4,82* 733% $p<0,0001$	18,6±11,36* 886% $p<0,0001$	2,1±1,99 100%

* - достоверность различий группы больных МКБ по сравнению с группами с необструктивным и обструктивным пиелонефритом.

вор пепсина свиньи с активностью фермента 90 МЕ/мг от фирмы (Sigma, США) и пробы термостатировали 4 ч при 37°C. По завершении процесса ферментации белков в образцах крови и мочи пробы обрабатывали 10%-ным раствором трихлоруксусной кислоты центрифугировали, а полученные фильтраты крови или мочи защелачивали до нейтральных значений. Содержание лактоферрина в образцах оценивали спектрофотометрически при длине волны 280 нм и выражали в условных единицах оптической плотности (Еоп/мл).

Статистическая обработка материалов проводилась с помощью программы Excel. Полученные нами цифровые результаты представили в виде средней арифметической (М) и стандартного отклонения (σ). С учетом отклонения данных во многих группах от нормального распределения для сравнения различий между группами применялся непараметрический критерий U-Манна-Уитни с уровнем значимости $p<0,05$. Диагностическую информативность, чувствительность и специфичность полученных значений оценивали ROC-анализом [19].

Результаты. У пациентов с МКБ, обструктивным и необструктивным пиелонефритом в крови и моче сравнивали средние значения нового индикатора лактоферрина (ЛФЦ) с известными острофазовыми маркерами С-реактивным белком (СРБ) и лактоферрином (ЛФ) и уровнем лейкоцитов в крови и в осадке мочи.

По сравнению с донорами статистически достоверные различия выявлены в крови и моче во всех группах, кроме группы ЛФ, в сыворотке крови пациентов с МКБ, где $p=0,06$, поэтому далее в табл. 2 приведены результаты сравнения между группами больных МКБ и пиелонефритом.

При сопоставлении группы из 38 пациентов с МКБ с группой из 47 пациентов с необструктивным пиелонефритом и 64 пенициллинов с обструктивным пиелонефритом сохранялись высокодостоверные различия ($p<0,0001$) по ЛФ, ЛФЦ, СРБ и количеству лейкоцитов в крови и осадке мочи во всех группах, кроме различий по СРБ в сыворотке крови между группами пациентов с МКБ и необструктивным пиелонефритом, где $p=0,054$ (табл. 2).

Единственным индикатором, различающим обструктивный и необструктивный пиелонефрит в нашем исследовании, служила концентрация лейкоцитов и в крови ($p=0,043$), и в осадке мочи при микроскопии ($p=0,046$).

По данным ROC-анализа, значению ЛФ в моче (250 нг/мл) соответствует диагностическая модель хорошего качества (AUC=0,798), отсекающая (cut-off) вероятность МКБ от варианта необструктивного пиелонефрита, со специфичностью 61,7% при чувствительности 81,6% (табл. 3). Наоборот, ЛФ в сыворотке крови соответствует неудовлетворительная модель (площадь AUC ROC=0,693), не позволяющая эффективно дифференцировать эти два состояния.

В паре МКБ без признаков пиелонефрита и необструктивного пиелонефрита с ЛФЦ наблюдаются диагностически значимые модели очень хорошего качества и моче (AUC=0,737) и в сыворотке крови (AUC=0,707). При оптимальном пороге отсечения ЛФЦ в сыворотке (0,442 Еоп/мл) специфичность теста составила 71,1% при чувствительности 66,0%, в моче при пороге 0,338 Еоп/мл специфичность теста составила 68,4% при чувствительности 72,3%.

В паре МКБ и необструктивного пиелонефрита диагностическая значимость модели (AUC) в моче составила по СРБ (0,733) и количеству лейкоцитов (0,737), а в крови

только AUC=0,660 и AUC=0,690 соответственно. При оптимальном пороге отсечения СРБ в моче (5 мг/л) специфичность теста составила 78,9% при чувствительности 72,3%, а количество лейкоцитов при микроскопии мочи (13 в поле зрения) специфичность теста составила 81,6% при чувствительности 63,8%.

Более значимые различия по ЛФ, ЛФЦ, СРБ и количеству лейкоцитов в крови и осадке мочи установлены по результатам ROC-анализа в парах МКБ без пиелонефрита по сравнению с обструктивным пиелонефритом (табл. 3).

В моче по результатам ROC-анализа установлены самые значимые различия для всех четырех изученных показателей: для ЛФ (AUC=0,823), для ЛФЦ (AUC=0,832), для СРБ (AUC=0,829) и количеству лейкоцитов в осадке мочи (AUC=0,780). При сопоставлении результатов ROC-анализа в парах 47 больных необструктивным пиелонефритом с 64 пациентами с обструктивным пиелонефритом диагностически значимая модель хорошего качества (AUC=0,720) обнаружена только для СРБ в моче (табл. 3).

Обсуждение. Полученные нами результаты сопоставления уровней ЛФ, СРБ и числа лейкоцитов в крови и осадке мочи по сравнению с новым индикатором ЛФЦ у пациентов с МКБ и пиелонефритом согласуются с литературными данными [18].

У пациентов, поступивших по экстренным показаниям с приступом почечной колики вследствие МКБ, обструктивного и необструктивного пиелонефрита, наряду с общим анализом крови и мочи определяли концентрацию лейкоцитов, уровня С-реактивного белка, лактоферрина и лактоферрицина. В крови и моче (табл. 2) сопоставлены эффекты бактерицидного пептида ЛФЦ [5, 18] с уровнями в

этих двух биологических жидкостях СРБ, ЛФ и количества лейкоцитов [6, 7].

Уровень лактоферрина, так же как концентрация С-реактивного белка и определение концентрации лейкоцитов в крови пациентов при поступлении, то есть до начала антибактериальной терапии, коррелируют между собой и со степенью воспалительного процесса в организме. В этом ряду лактоферрицин мало отличается от других индикаторов воспаления мочеполовой системы (табл. 2 и 3).

У части пациентов по показаниям проводилось бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам в лаборатории ГКБ № 3 на анализаторе Bact/Alert 3D 60 (bioMérieux Inc., США). Однако результаты посева мочи в данном исследовании не представлены, поскольку целью данной работы являлась оценка силы взаимосвязи нового индикатора лактоферрицина с общеизвестными маркерами при данной патологии.

Что касается определения этих четырех параметров в моче, то их повышение по сравнению с их концентрацией в сыворотке крови при наличии урологического заболевания было более существенным [13, 17, 21]. Причем максимальный подъем отношения сывороточного уровня к уровню в моче характерен именно для пептида ЛФЦ (табл. 2).

Результаты ROC-анализа в парах МКБ–пиелонефрит (табл. 3) подтвердили более существенное влияние ЛФ и ЛФЦ на пиелонефрит, чем на мочекаменную болезнь, что согласуется с существующими литературными данными [20, 21, 23], что учтено нами при разработке патента на изобретение РФ № 2684727.

Таким образом, определение пептида ЛФЦ в моче является новым способом диагностики пиелонефрита. Несмотря на то что его концентрация увеличивается в остром периоде

Т а б л и ц а 3

Чувствительность и специфичность тестов на лактоферрин, лактоферрицин, С-реактивный белок и количество лейкоцитов у пациентов с МКБ и с необструктивным и обструктивным пиелонефритом

Тест на:	Индикатор	Оптимальный порог отсечения (cut-off)	Чувствительность, Se, %	Специфичность, Sp, %	Площадь AUC ROC
МКБ–пиелонефрит необструктивный	ЛФ кровь	2380 нг/мл	94,7	48,9	0,693
	ЛФ моча	180 нг/мл	81,6	61,7	0,798
	ЛФЦ кровь	0,442 Еоп/мл	71,1	66,0	0,707
	ЛФЦ моча	0,338 Еоп/мл	68,4	72,3	0,737
	СРБ кровь	5,0 мг/л	73,7	63,2	0,660
	СРБ моча	5,0 мг/л	78,9	72,3	0,733
	Лейкоциты кровь	$9,0 \times 10^9/\text{л}$	81,6	46,8	0,690
	Лейкоциты моча	13 в п/з	81,6	63,8	0,798
МКБ–пиелонефрит обструктивный	ЛФ кровь	2290 нг/мл	92,1	60,9	0,775
	ЛФ моча	218 нг/мл	94,7	62,5	0,823*
	ЛФЦ кровь	0,500 Еоп/мл	84,2	45,3	0,684
	ЛФЦ моча	0,334 Еоп/мл	68,4	85,9	0,832*
	СРБ кровь	5,0 мг/л	73,7	76,6	0,763
	СРБ моча	10,0 мг/л	94,7	65,6	0,829*
	Лейкоциты кровь	$10,5 \times 10^9/\text{л}$	92,1	53,1	0,762
	Лейкоциты моча	12 в п/з	73,7	75,0	0,780
Пиелонефрит необструктивный–пиелонефрит обструктивный	ЛФ кровь	2620 нг/мл	54,7	57,4	0,532
	ЛФ моча	239 нг/мл	57,8	68,1	0,582
	ЛФЦ кровь	0,442 Еоп/мл	64,1	27,7	0,536
	ЛФЦ моча	0,532 Еоп/мл	40,6	83,0	0,639
	СРБ кровь	5,0 мг/л	75,0	85,1	0,680
	СРБ моча	10,0 мг/л	65,6	63,8	0,720
	Лейкоциты кровь	$11,0 \times 10^9/\text{л}$	76,6	51,6	0,618
	Лейкоциты моча	14 в п/з	57,4	60,9	0,559

и при МКБ, и при пиелонефрите, наибольшую ценность тест может представлять для пациентов с обструктивным пиелонефритом как решающий диагностический критерий воспалительного процесса, развивающегося на уровне паренхимы почек.

И если уровень ЛФ в моче коррелирует с уровнями СРБ и лейкоцитурии [10, 22], что связано с каскадом иммунных механизмов, то уровень пептида ЛФЦ в моче преимущественно отражает бактерицидную составляющую ЛФ и степень инфицирования мочевыводящих путей [18, 21].

В настоящее время с ЛФЦ проводятся обширные исследования, которые должны продемонстрировать его синергизм с антибиотиками [16]. А дальнейшее изучение антимикробного пептида ЛФЦ представляет новые направления поиска лекарственных препаратов для лечения пиелонефрита и МКБ.

Выводы. Проведено сравнительное изучение тестов на ЛФЦ, СРБ, ЛФ и количества лейкоцитов в сыворотке крови и моче пациентов, поступивших в урологический стационар с приступом почечной колики. Установлено, что наибольшее диагностическое значение при изученных состояниях имеют исследованные показатели не в крови, а в моче. При этом на фоне пиелонефрита концентрация уролактоферрина и уролактоферрицина достоверно выше, чем при МКБ. Причем максимальный подъем отношения сывороточного уровня к уровню в моче характерен именно для пептида ЛФЦ. И если уровень ЛФ в моче коррелирует с уровнями СРБ и лейкоцитурии, что связано с иммунными механизмами, то уровень ЛФЦ в моче отражает бактерицидную составляющую ЛФ и степень инфицирования мочевыводящих путей. Таким образом, лактоферрин и продукт его гидролиза лактоферрицин отражают различные стороны инфекционно-воспалительного процесса при пиелонефрите. А дальнейшее изучение антимикробного пептида лактоферрицина представляет новые направления поиска лекарственных препаратов для лечения пиелонефрита и МКБ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lopatkin N.A., Kamalov A.A., Apolikhin O.I. et al. Urology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 816 p. Russian (Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Аполихин О.И. и др. Урология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 816 с.).
- Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. Urology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 480 p. Russian (Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкар Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 480 с.).
- Sigitova O.N., Bogdanova A.R. Sovremennye podhody k diagnostike, klassifikatsii i ocenke tazhesti ostrogo povrezhdeniya почек. Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny. 2015;1. Russian. (Сигитова О.Н., Богданова А.Р. Современные подходы к диагностике, классификации и оценке тяжести острого повреждения почек. Вестник современной клинической медицины. 2015;1).
- Tandogdu Z., Cek M., Wagenlehner F. et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. World J. Urol. 2014;32(3):791–801.
- Vesnina Zh.V. New and potential biomarkers of acute kidney damage. Clinical laboratory diagnostics. 2018;63(7):388–396. Russian (Веснина Ж.В. Новые и потенциальные биомаркеры острого повреждения почек. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(7):388–396).
- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryanina V.A., Lupan I.N. The role of antimicrobial peptides in defending the urinary tract against infections. Meditsinsky Sovet. 2019;2:143–150. Doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-143-150. Russian. (Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Лупан И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. Медицинский совет. 2019;2:143–150. Doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-143-150).
- Spencer J.D., Schwaderer A.L., Becknell B., Watson J., Hains D.S. The

innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2014;29(7):1139–1149.

- Mayeur S., Spahis S., Pouliot Y., Levy E. Lactoferrin, a pleiotropic protein in health and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2016;24:813–836. Doi: 10.1089/ars.2015.6458.
- Serebryakov A.A., Kokhanov A.V., Nikolaev A.A. Uroproteins with antibacterial properties: value for clinic and diagnostic. *Astrakhan Medical Journal.* 2020; 15(3):32–47. Russian. (Серебряков А.А., Коханов А.В., Николаев А.А. Уропротеины с антибактериальными свойствами: клинико-диагностическое значение. Астраханский медицинский журнал. 2020; 15(3):32–47).
- Aleshina G.M. Lactoferrin – an endogenous regulator of the protective functions of the organism. *Medical Academic Journal.* 2019;19(1):35–44. Doi: 10.17816/MAJ19135-144. Russian. (Алешина Г.М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма. Медицинский академический журнал. 2019;19(1):35–44. Doi: 10.17816/MAJ19135-144).
- Legrand D. Lactoferrin, a key molecule in immune and inflammatory processes. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(3):252–268. Doi: 10.1139/o11-056.
- Drago-Serrano M.E., Campos-Rodriguez R., Carrero J.C., de la Garza M. Lactoferrin and peptidederivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(10):1067–1078. Doi: 10.2174/1381612824666180327155929.
- Patras K.A., Ha A.D., Roohofada E. et al. Augmentation of urinary lactoferrin enhances host innate immune clearance of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2000;68:5816–5823.
- Pierce A., Legrand D., Mazurier J. Lactoferrin: a multifunctional protein. *Review. French. Med Sci (Paris).* 2009;25(4):361–369. Doi: 10.1051/medsci/2009254361.
- Sadchikov P.E., Gol'dman I.L., Namazova-Baranova L.S., Yatsyk G.V., Borovik T.E., Chernousov A.D., Romanchenko A.I., Sadchikova E.R., Lukyanova O.L., Zvonkova N.G., Belyaeva I.A. Lactoferrin in the problem of anti-infective protection of children in the first year of life. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric Pharmacology.* 2016;13(6):607–613. Russian. Doi: 10.15690/pf.v13i6.1677 (Садчиков П.Е., Гольдман И.Л., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Черноусов А.Д., Романченко А.И., Садчикова Е.Р., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г., Беляева И.А. Лактоферрин в проблеме противинфекционной защиты детей первого года жизни. Педиатрическая фармакология. 2016;13(6):607–613. Doi: 10.15690/pf.v13i6.1677).
- Arias M., McDonald L.J., Haney E.F., Nazmi K., Bolscher J.G., Vogel H.J. Bovine and human lactoferricin peptides: chimeras and new cyclic analogs. *Biomaterials.* 2014;27(5):935–948. Doi: 10.1007/s10534-014-9753-4.
- Silva T., Magalhães B., Maia S., Gomes P., Nazmi K., Bolscher J.G.M., Rodrigues P.N., Bastos M., Gomes M.S. Killing of *Mycobacterium avium* by lactoferricin peptides: improved activity of arginine- and d-amino-acid-containing molecules. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014;5(6): 3461–3467.
- Zaslavoff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am.Soc.Nephrol.* 2007;18(11):2810–2816.
- Duke V.A., Emanuel V.L. Information technologies in biomedical research. St. Petersburg: Piter. 2003:525. Russian. (Дюк В.А., Эмануэль В.Л. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. СПб.: Питер. 2003:525).
- Krutikov E.S., Zhitova V.A. Factors of immune protection in the pathogenesis of urinary infections (literature review). *Nephrology.* 2020; 24(5):9–17. Doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17. Russian (Крутиков Е.С., Житова В.А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы). Нефрология. 2020;24(5):9–17. Doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17).
- Masajts-Zagajewska A., Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta.* 2017;471:286–291. Doi: 10.1016/j.cca.2017.06.003
- Malaeva E.G. Urinary lactoferrin level in patients with liver cirrhosis and urinary tract infection. *Lechebnoye delo – Medical business.* 2013;4(24):50–53. www.lech-delo.by Russian. (Малаева Е.Г. Уровень лактоферрина в моче у пациентов с циррозом печени и инфекцией мочевых путей. Лечебное дело. 2013;4(24):50–53. www.lech-delo.by).
- Antonov A.G., Godin M.K. Renal tissue damage markers in urolithiasis complicated by pyelonephritis. *Fareastern medical journal.* 2017;2:93–98. Russian. (Антонов А.Г., Годин М.К. Возможности использования маркеров воспаления при мочекаменной болезни, осложненной пиелонефритом. Дальневосточный медицинский журнал. 2017;2:93–98).
- Kokhanov A.V., Lutseva O.A., Serebryakov A.A., Golubkina S.A. A method for diagnosing acute appendicitis with clinical symptoms simulating right-sided renal colic. Patent for invention No. 2684727 (Коханов А.В., Лупцева О.А., Серебряков А.А. Голубкина С.А. Способ диагностики острого аппендицита с клинической симптоматикой, имитирующей

EFFECTS OF ANTIMICROBIAL PEPTIDE FROM LACTOFERRIN IN BLOOD SERUM AND URINE IN PATIENTS WITH RENAL COLICA WITH UROLITHIASIS AND PYELONEPHRITIS

A.A. Serebryakov¹, V.M. Miroshnikov², A.V. Kokhanov²,
A.O. Dogadina², K.N. Mehdiyev²

¹Clinical Hospital, No. 3, Astrakhan, Russia; ²Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

Corresponding author: A.A. Serebryakov – urologist of City Clinical Hospital No. 3 named after S.M. Kirov, Astrakhan, Russia; e-mail: serebryakov30@mail.ru

Aim. To evaluate the role of lactoferrin and lactoferricin in blood serum and urine in patients with an attack of renal colic against the background of urolithiasis and pyelonephritis.

Materials and methods. We examined 149 patients admitted to the urological department of the City Clinical Hospital No. 3 of Astrakhan, according to emergency indications, with an attack of renal colic. Along with standard clinical, laboratory and instrumental research methods (general blood count, biochemical blood test, urinalysis, kidney ultrasonography), the concentration of CRP and lactoferrin was measured in all patients in the blood and urine using a set of reagents for ELISA (Lactoferrin «Vector-Best» Novosibirsk city). The sensitivity of the test for CRP and LF was 3–5 µg/ml and 5 ng/ml, respectively. Studies of all collected material for lactoferricin were carried out deferred in the laboratory of the Astrakhan State Medical University. Based on the results of clinical and instrumental studies, patients admitted with an attack of renal colic were retrospectively divided into three groups: the first group included 38 patients with urolithiasis. The second group included 64 patients with obstructive pyelonephritis, and the third group included 47 patients hospitalized with characteristic signs of primary non-obstructive pyelonephritis. The groups were matched by sex and age. Blood and urine samples from 25 donors served as controls.

Results. When comparing a group of patients with urolithiasis with a group of patients with non-obstructive and obstructive pyelonephritis, highly significant differences ($p < 0.0001$) were found in LF, LFC, CRP and the number of leukocytes in the blood and urine sediment. In urine, according to the results of ROC-analysis in couples with urolithiasis without pyelonephritis in comparison with obstructive pyelonephritis, the most significant differences were established for all four parameters studied: for LF (AUC=0.823), for LFC (AUC=0.832), for CRP (AUC=0.829) and the number of leukocytes in the urine sediment (AUC=0.780).

Discussion. In blood and urine in patients with urolithiasis and pyelonephritis, the effects of the bactericidal peptide LPC were compared with the levels in biological fluids of CRP, LF, and the number of leukocytes. The greatest diagnostic value of all four studied indicators was found in urine, and not in serum. ROC-analysis confirmed a more significant effect of the studied parameters on pyelonephritis than on urolithiasis. The level of lactoferrin and CRP in patients at admission correlates with the number of leukocytes in the blood and urine sediment and with the degree of inflammation in the body. And the level of LFC peptide in the urine reflects the degree of infection of the urinary tract.

Conclusions. A comparative study of tests for Lf and LFC in blood serum and urine in patients admitted to a urological hospital with an attack of renal colic was carried out. Determining the concentration of lactoferricin in the urine is an informative indicator. Thus, lactoferrin and its hydrolysis product lactoferricin reflect different aspects of the infectious and inflammatory process in pyelonephritis.

Key words: lactoferrin, lactoferricin, CRP, urolithiasis, pyelonephritis, determination in blood and urine, diagnostic value

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Serebryakov A.A., Miroshnikov V.M., Kokhanov A.V., Dogadina A.O., Mehdiyev K.N. Effects of antimicrobial peptide from lactoferrin in blood serum and urine in patients with renal colica with urolithiasis and pyelonephritis. Urologia. 2023;1:28–33

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.28-33>

Информация об авторах:

Серебряков А.А. – врач-уролог ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С.М. Кирова», Астрахань, Россия; e-mail: serebryakov30@mail.ru

Мирошников В.М. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии Астраханского ГМУ, Астрахань, Россия; e-mail: miroshnikov-valentin@mail.ru

Коханов А.В. – д.м.н., профессор, профессор кафедры химии Астраханского ГМУ, Астрахань, Россия; e-mail: kokhanov@mail.ru

Догадина А.О. – студентка 6-го курса Астраханского ГМУ, Астрахань, Россия; e-mail: dogma190799@gmail.com

Мехтиев К.Н. – студент 6-го курса Астраханского ГМУ, Астрахань, Россия; e-mail: kmager78@gmail.com

Information about authors:

Serebryakov A.A. – urologist of City Clinical Hospital No. 3 named after S.M. Kirov, Astrakhan, Russia; e-mail: serebryakov30@mail.ru

Miroshnikov V.M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Urology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; e-mail: miroshnikov-valentin@mail.ru

Kokhanov A.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Chemistry, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; e-mail: kokhanov@mail.ru

Dogadina A.O. – 6th year student of the Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; e-mail: dogma190799@gmail.com

Mekhtiev K.N. – 6th year student of the Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; e-mail: kmager78@gmail.com

Д. Д. Шкарупа, Н. Д. Кубин, А. С. Шульгин, Г. В. Ковалев, И. А. Лабетов, Р. А. Шахалиев

ХИРУРГИЯ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ ВАГИНАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ
В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ЦЕНТРЕ: ЭВОЛЮЦИЯ ИМПЛАНТОВ ОТ «XL ДО XS»

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: А. С. Шульгин — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии СПбГУ, заместитель директора по лечебной работе — главный врач, врач-уролог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shulginandrey74@mail.ru

Введение. Использование больших вагинальных сеток для лечения пролапса тазовых органов (ПТО) в сочетании с недостаточным опытом хирурга являются доминирующими факторами риска серьезных послеоперационных осложнений. Основной целью данного исследования является поиск наиболее безопасного и эффективного метода хирургического лечения ПТО.

Материалы и методы. Для оценки эффективности хирургических методик было проведено ретроспективное исследование 5031 медицинской карты пациентов из электронной базы данных. В качестве первичной конечной точки мы оценивали такие показатели, как продолжительность операции, объем кровопотери и длительность послеоперационного койко-дня. Как вторичная конечная точка оценивалось количество интра- и послеоперационных осложнений. В дополнение к объективным данным мы оценивали субъективные показатели с помощью валидированных опросников PFDI20 и PISQ12.

Результаты. Наилучшие результаты по объему кровопотери показала унилатеральная гибридная реконструкция тазового дна и трехуровневая гибридная реконструкция (33 ± 15 и 36 ± 17 мл соответственно). Пациенты, которым была выполнена методика трехуровневой гибридной реконструкции тазового дна, показали самый высокий результат — 33 ± 15 баллов опросника PISQ12, 50 ± 28 баллов опросника PFDI20, что было статистически значимо по сравнению с другими методиками ($p < 0,001$). Количество послеоперационных осложнений было также статистически значимо ниже у описанной методики.

Заключение. Трехуровневая гибридная реконструкция тазового дна — это безопасная и эффективная методика лечения пролапса органов малого таза. Кроме того, эта операция может быть воспроизведена в специализированном стационаре при соответствующем уровне квалификации хирургов.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, трансвагинальный сетчатый имплант, гибридная реконструкция тазового дна

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Шульгин А.С., Ковалев Г.В., Лабетов И.А., Шахалиев Р.А. Хирургия пролапса тазовых органов вагинальным доступом в специализированном центре: эволюция имплантов от «XL до XS». Урология. 2023;1:34–40

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.34-40>

Введение. На сегодняшний день является общеизвестным, что использование полноразмерных вагинальных сеток для лечения пролапса тазовых органов (ПТО) в сочетании с недостаточным опытом хирургов являются доминирующими факторами риска серьезных послеоперационных осложнений [1, 2]. Первые сетчатые имплантаты для коррекции ПТО имели четыре рукава и центральную площадку. Их главной задачей было полное протезирование эндопельвикальной фасции [3]. Эти стандартизированные наборы (предварительно выкроенная сетка и одноразовые инструменты) были разработаны практически без учета вариантной анатомии таза и продвигались производителями в соответствии с концепцией «подходит всем пациентам, подходит всем хирургам». Этот подход привел к значительному количеству осложнений, широкому общественному резонансу и как следствие — к неопределенному положению сеток в хирургии тазового дна во многих странах на сегодняшний день.

В недавнем систематическом обзоре, представленном Ugianskiene и коллегами, обсуждался вопрос необходи-

мости совершенствования хирургической техники реконструкции ПТО [4]. Тот же постулат подтверждается высококачественным исследованием PROSPECT [5], и хотя в этом исследовании сообщается об осложнениях после использования вагинальных сеток, авторы отмечают, что исходы хирургического лечения могут быть более успешными, если операция будет проводиться опытными хирургами — специалистами в реконструктивной хирургии тазового дна в референс-центрах [5]. Далее в упомянутом выше обзоре Ugianskiene, оценивая перспективы использования вагинальных сеток в связи с их сложным положением на сегодняшний день, авторы предполагают, что трансвагинальные сетки должны имплантироваться только в специализированных центрах хирургами с опытом как установки, так и удаления протезов [4].

Отсутствие консенсуса относительно выбора метода хирургического лечения ПТО в сообществе урогинекологов является проблемой не только для специалистов, но и для пациенток, которые из-за этой путаницы не могут получить необходимую им медицинскую помощь.

Основной целью данного исследования являются ретроспективная оценка безопасности и эффективности различных методик коррекции ПТО при помощи вагинальных сеток и выбор наиболее оптимального метода хирургического лечения.

Материалы и методы. С 2012 по 2019 г. в Университетской клинике Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ) последовательно использовались 7 типов хирургических методик с применением сеток, различающихся объемом имплантированного материала, наличием и типом одновременной реконструктивной операции собственными тканями, методом фиксации сетки и числом точек фиксации. Каждая операция выполнялась вагинальным доступом.

Ретроспективный анализ проводился на основании данных, полученных из электронных историй болезни. Каждая история содержала данные осмотров в течение 12 мес. после операции. Критерии включения в ретроспективный анализ: наличие реконструктивной операции, выполненной с использованием сетчатых имплантатов, в связи с наличием ПТО III–IV стадий по классификации Baden-Walker, подтвержденной осмотром в кресле, подписанное информированное согласие пациенток на использование их персональных данных в исследовании. Критериями исключения были элонгация шейки матки, дисплазия шейки матки, недиагностированные нерегулярные маточные кровотечения, эндометриоз и хроническая тазовая боль. Стадия пролапса оценивалась в соответствии с системой Baden-Walker для унификации классификации степени пролапса тазовых органов. [6]. Оценивались следующие показатели: тип проведенной операции, продолжительность операции, продолжительность послеоперационного койко-дня, интраоперационные осложнения (кровопотеря, травма мочевого пузыря или прямой кишки), ранние послеоперационные осложнения (клинически значимые гематомы, задержка мочи). Рецидивом считался клинически подтвержденный пролапс более II стадии по Baden-Walker, требующий повторной реконструктивной операции. Оценка состояния пациенток проводилась только оперирующими хирургами во время контрольных осмотров, после чего данные заносились в электронную историю болезни.

Послеоперационное обследование, проведенное через 12 мес., позволило получить информацию о самых частых осложнениях и побочных эффектах, а также об анатомической эффективности лечения и субъективной удовлет-

воренности пациентов. Для оценки точности и полноты данных мы использовали физикальный осмотр в гинекологическом кресле и валидированные в России опросники (Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) и Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire-12 (PISQ-12).

Статистическая обработка. Количественные данные описывались с помощью среднего значения $\pm$ стандартного отклонения, а также с помощью 95% доверительных интервалов для средних значений (95% ДИ). Для описания различных значений категориальных данных рассчитывались абсолютные частоты и проценты от общего числа наблюдений. Обработка категориальных данных проводилась с помощью таблиц сопряженности и точного теста Фишера. При множественных парных сравнениях использовалась поправка Бонферрони. Для сравнения результатов лечения между группами использовался ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Уровень значимости (альфа) установлен как 0,05.

Результаты. В окончательный анализ вошла 5031 история болезни пациенток, прооперированных в период с 2012 по 2019 г. Все включенные в анализ пациентки были сопоставимыми по базовым характеристикам (табл. 1). Средний возраст пациенток составил 54 ± 9 лет. Техники операций для упрощения дальнейшего восприятия в тексте закодированы от «1» до «7», подробно описаны и показаны в табл. 2.

Были получены статистически значимые различия в числе большинства послеоперационных осложнений (табл. 3). Не наблюдалось различий лишь по частоте инфекционных осложнений ($p=0,12$). Техника «7» продемонстрировала статистически значимо более низкий риск травм мочевого пузыря, гематом в малом тазу, эрозии стенок влагалища, а также синдрома хронической тазовой боли по сравнению с техниками «1»–«6». Техники «5» и «6» показали сопоставимые результаты по всем осложнениям по сравнению с техникой «7».

Помимо объективных данных мы также оценивали субъективные показатели с помощью опросника PFDI20 до операции и через год после операции, который обладает достаточно высокой чувствительностью и может быть использован для измерения степени влияния симптомов нижних мочевыводящих путей, нижних отделов желудочно-кишечного тракта и симптомов ПТО на качество жизни женщин [7]. До операции не было значительных различий в баллах PFDI20 между всеми группами ($p=0,2$).

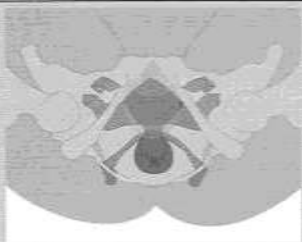
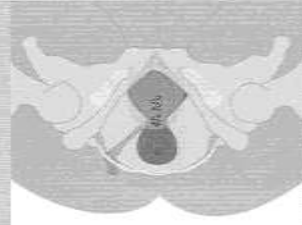
Т а б л и ц а 1
Базовые характеристики пациентов, включенных в анализ

Характеристика	1, N = 60 ¹	2, N = 317 ¹	3, N = 129 ¹	4, N = 375 ¹	5, N = 1,928 ¹	6, N = 972 ¹	7, N = 1,250 ¹	P-значение ²
Возраст	54 $\pm$ 10	54 $\pm$ 10	55 $\pm$ 9	54 $\pm$ 9	54 $\pm$ 9	54 $\pm$ 9	54 $\pm$ 9	0,9
Индекс массы тела	32,6 $\pm$ 3,3	31,3 $\pm$ 4,0	30,2 $\pm$ 4,4	31,5 $\pm$ 4,5	31,4 $\pm$ 4,4	31,3 $\pm$ 4,1	31,4 $\pm$ 4,3	0,024
Стадия пролапса тазовых органов (Baden-Walker)								0,8
II (%)	9 (15)	44 (14)	18 (14)	57 (15)	255 (13)	157 (16)	182 (15)	
III (%)	45 (75)	229 (72)	93 (72)	258 (69)	1,410 (73)	678 (70)	884 (71)	
IV (%)	6 (10)	44 (14)	18 (14)	60 (16)	263 (14)	137 (14)	184 (15)	
Менопауза (%)	22 (37)	112 (35%)	34 (26)	120 (32)	595 (31)	333 (34)	418 (33)	0,2
Баллы PFDI	195 $\pm$ 33	190 $\pm$ 31	185 $\pm$ 32	187 $\pm$ 31	187 $\pm$ 31	187 $\pm$ 32	189 $\pm$ 31	0,2
Баллы PISQ12	20 $\pm$ 12	21 $\pm$ 12	22 $\pm$ 12	21 $\pm$ 12	20 $\pm$ 12	21 $\pm$ 12	20 $\pm$ 12	0,7

¹ Среднее $\pm$ стандартное отклонение; n (%).

² One-way ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ); критерий Хи-квадрат Пирсона.

Характеристика методов оперативного лечения пролапса тазовых органов

Название метода (шифр)	Описание метода	Число точек фиксации протеза	Схема операции
Тотальная протезирующая реконструкция тазового дна («1»)	Сетчатый эндопротез «Пелвикс Передний» (Линтекс. Санкт-Петербург) имплантировался под лобково-шеечную фасцию, а «Пелвикс Задний» — под прямокишечно-вагинальную фасцию, использовалось 6 точек фиксации по троакарной методике (передняя часть эндопротеза попарно к запирательным мембранам, задняя — билатерально к крестцово-остистым связкам)	6	
Передняя протезирующая реконструкция тазового дна с троакарной трансобтuratorной фиксацией («2»)	Сетчатый эндопротез «Пелвикс Передний» имплантировался под лобково-шеечную фасцию, использовалось 4 точки фиксации по троакарной методике (передние и задние рукава к запирательной мембране)	4	
Передняя протезирующая реконструкция тазового дна с троакарной билатеральной крестцово-остистой фиксацией и задней субфасциальной кольпоррафией («3»);	Сетчатый эндопротез «Пелвикс Передний» имплантировался под лобково-шеечную фасцию, использовалось 4 точки фиксации по троакарной методике (передние рукава к запирательной мембране, задние к крестцово-остистым связкам), дефект ректо-вагинальной фасции корригировался собственными тканями	4	
Передняя протезирующая реконструкция тазового дна с гарпунной билатеральной крестцово-остистой фиксацией и задней субфасциальной кольпоррафией («4»)	Аналогичная предыдущей операция, отличающаяся троакарной методикой фиксации сетчатого эндопротеза «Пелвикс Передний», также в 4 точках	4	
Гибридная реконструкция тазового дна с билатеральной троакарной крестцово-остистой фиксацией («5»)	Имплантат «УроСлинг-1» (Линтекс. Санкт-Петербург) использовался для коррекции только апикального дефекта, 2 точки фиксации — к обоим крестцово-остистым связкам, лобково-шеечная фасция и ректо-вагинальная фасция восстанавливались путем субфасциальной кольпоррафии	2	
Гибридная реконструкция тазового дна с унилатеральной троакарной крестцово-остистой фиксацией («6»)	Операция, отличающаяся от предыдущей 1 точкой фиксации имплантата «УроСлинг-1» к правой или левой крестцово-остистой связке	1	
Трехуровневая гибридная реконструкция тазового дна с унилатеральной троакарной крестцово-остистой фиксацией («7»)	При этой методике апикальная поддержка 1-го уровня осуществляется при помощи сетчатого эндопротеза «УроСлинг-1», фиксированного унилатерально к крестцово-остистой связке по троакарной методике (также 1 точка фиксации), передний и задний дефекты 2-го уровня путем субфасциальных кольпоррафий, 3-го уровня (промежность) путем перинеопластики	1	

Т а б л и ц а 3

Послеоперационные результаты хирургического лечения пролапса тазовых органов (ПТО)

Характеристика	1, N=60 ¹	2, N=317 ¹	3, N=129 ¹	4, N=375 ¹	5, N=1,928 ¹	6, N=972 ¹	7, N=1,250 ¹	P-значение ²
Послеоперационный койко-день, дней	4,82±1,66	4,03±1,56	3,27±1,15	2,73±1,29	2,00±0,77	1,59±0,59	1,69±0,70	<0.001
Длительность операции, мин	81±14	54±10	46±13	42±13	37±11	40±14	52±17	<0.001
Кровопотеря, мл	172±26	106±22	56±18	50±20	39±18	33±15	36±17	<0.001
Гематома малого таза (%)								<0.001
Да	5 (8,3)	2 (0,6)	2 (1,6)	4 (1,1)	4 (0,2)	3 (0,3)	3 (0,2)	
Нет	55 (92)	315 (99)	127 (98)	371 (99)	1,924 (100)	969 (100)	1,247 (100)	
Повреждение мочевого пузыря (%)								<0.001
Да	6 (10)	14 (4,4)	4 (3,1)	4 (1,1)	8 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,2)	
Нет	54 (90)	303 (96)	125 (97)	371 (99)	1,920 (100)	970 (100)	1,247 (100)	
Повреждение прямой кишки (%)								<0.001
Да	11 (18)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (<0,1)	0 (0)	1 (<0,1)	
Нет	49 (82)	317 (100)	128 (99)	375 (100)	1,927 (100)	972 (100)	1,249 (100)	
Инфекционные осложнения (%)								0,12
Да	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (<0,1)	1 (0,1)	2 (0,2)	
Нет	59 (98)	317 (100)	129 (100)	374 (100)	1,927 (100)	971 (100)	1,248 (100)	
Послеоперационная задержка мочи (%)								<0.001
Да	11 (18)	29 (9,1)	8 (6,2)	22 (5,9)	24 (1,2)	15 (1,5)	29 (2,3)	
Нет	49 (82)	288 (91)	121 (94)	353 (94)	1,904 (99)	957 (98)	1,221 (98)	
Стрессовое недержание мочи (%)								<0.001
Да	15 (25)	70 (22)	22 (17)	70 (19)	112 (5,8)	56 (5,8)	46 (3,7)	
Нет	45 (75)	247 (78)	107 (83)	305 (81)	1,816 (94)	916 (94)	1,204 (96)	
Хроническая тазовая боль (%)								<0.001
Да	5 (8,3)	10 (3,2)	3 (2,3)	17 (4,5)	5 (0,3)	2 (0,2)	3 (0,2)	
Нет	55 (92)	307 (97)	126 (98)	358 (95)	1,923 (100)	970 (100)	1,247 (100)	
Эрозии стенки влагалища (%)								<0.001
Да	2 (3,3)	4 (1,3)	1 (0,8)	2 (0,5)	6 (0,3)	2 (0,2)	0 (0)	
Нет	58 (97)	313 (99)	128 (99)	373 (99)	1,922 (100)	970 (100)	1,250 (100)	
Рецидив ПТО (%)								0,5
Да	2 (3,3)	6 (1,9)	2 (1,6)	6 (1,6)	22 (1,1)	13 (1,3)	14 (1,1)	
Нет	58 (97)	311 (98)	127 (98)	369 (98)	1,906 (99)	959 (99)	1,236 (99)	
Баллы PFD120 через 1 год	75±54	66±46	63±44	61±44	52±31	51±34	50±28	<0.001
Баллы PISQ12 через 1 год	16±15	22±17	23±17	22±16	22±11	22±11	33±15	<0.001

¹ Среднее±стандартное отклонение; n (%).

² One-way ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ); точный критерий Фишера.

Средний балл между всеми группами составил 188±31 балл. Мы обнаружили статистически значимое снижение выраженности симптомов пролапса через год после операции во всех группах по сравнению с периодом до операции ($p<0,001$). По данным post-hoc-анализа показателей наблюдения отмечалось статистически значимое снижение выраженности симптомов у пациенток, которым проводилось лечение по методикам «5» (52±31), «6» (51±34), «7» (52±31) по сравнению с остальными группами, «1» (75±54), «2» (66±46) и «3» (63±44) в то время как между этими группами не было значительного улучшения ($p=0,3$). PISQ-12 – это валидизированная и надежная краткая форма опросника, которая оценивает сексуальную функцию женщин с недержанием мочи и/или пролапсом тазовых органов [8]. Все пациентки заполняют его при поступлении и при послеоперационном осмотре. Анализ не выявил существенных различий в результатах анкет PISQ12 у пациенток в период до операции, средняя оценка составила 21±12 баллов ($p=0,7$).

Тем не менее, при контрольном наблюдении значительное снижение среднего балла по опроснику наблюдалось у пациенток, которым была выполнена техника «1», на 16±15 баллов ($p<0,001$). Пациентки, прооперированные

по технике «7», показали самый высокий средний балл (33±15) по опроснику, что было статистически значимо по сравнению с другими техниками ($p<0,001$). Кроме того, все группы оказались сопоставимыми по числу рецидивов ПТО ($p=0,5$). Рецидивы в апикальном отделе при использовании любой техники не превышали 3,3%.

Обсуждение. Известно, что наиболее распространенным видом ПТО является цистоцеле в сочетании с апикальным пролапсом [9, 10]. Традиционные методики, такие как передняя и задняя кольпоррафии, восстанавливают только II уровень поддержки, согласно DeLancey [11]. Неудивительно, что отсутствие должной апикальной поддержки приводит к анатомическому рецидиву у значительного числа пациенток уже через год после операции (до 58%) [12]. Напротив, даже изолированная хирургическая коррекция на уровне I уровня по DeLancey устраняет опущение передней стенки влагалища у половины пациенток [13]. Одной из наиболее изученных и эффективных методик апикального восстановления является сакроспинальная фиксация [14]. В 1997 г. при попытке снизить травматичность и добиться более физиологичного положения оси влагалища был предложен задний интравагинальный слинг [7]. Несмотря

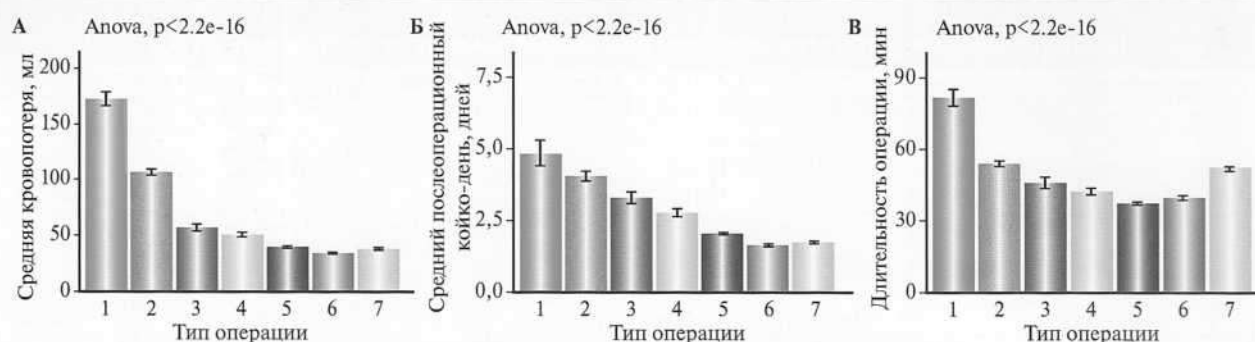


Рисунок. Показатели первичных конечных точек исследования

По оси Y показано среднее значение, по оси X — тип проведенной операции, размах отображает 95% ДИ для среднего значения. А — средняя кровопотеря, Б — средний послеоперационный койко-день, В — длительность операции.

на высокую эффективность и хорошие функциональные результаты, эта техника не получила должного развития из-за использованного несовершенного имплантата (мультифиламентная микропористая сетка) и последующей серии осложнений инфекционного характера, связанных с имплантатом [8, 15–17]. Апикальный слинг является дальнейшим развитием этой техники. Несмотря на высокую эффективность, техника имеет ряд недостатков: фиксация протеза может приводить к хроническому болевому синдрому и диспареунии, а подшивание имплантата к ослабленным тканям свода влагалища может снижать эффективность [18, 19]. Тем не менее до 80% пациенток с апикальным пролапсом имеют сопутствующие дефекты тазового дна, такие как цистоцеле, ректоцеле или энтероцеле [20, 21]. Все это свидетельствует о необходимости поиска новых методик одновременной коррекции 1, 2 и 3 уровней поддержки для эффективного и безопасного лечения.

Ближайшей альтернативой нашему методу установки полноразмерных имплантатов была система Prolift System®. По данным Fatton et al. наиболее распространенными осложнениями, связанными с установкой этой сетки, были контрактура (17%), экстррузия (4,7%), гранулема без экстррузии (2,8%) и вагинальные синехии (0,9%). Непосредственные послеоперационные осложнения включали инфекцию мочевыводящих путей (11,8%), задержку мочи (11,8%) и гематому, потребовавшую хирургического вмешательства (1,8%) [22]. Наши результаты отчасти согласуются с этими данными. Поскольку тотальная реконструкция тазового дна связана с широкой диссекцией тканей, логично, что доминирующие осложнения будут связаны с дисфункцией органов малого таза.

Другой полноразмерной сеткой, близкой по техническим характеристикам к нашей, является шестирукавная трансвагинальная сетка OPUR (Abiss, Сент-Этьен, Франция). В исследовании Kluz et al. эта сетка была установлена 39 пациенткам [23]. Результаты этого исследования совпадают с нашими в отношении распространенности стрессового недержания мочи (СНМ) при наблюдении в течение 1 года. Однако они отличаются в отношении развития гематом, задержки мочи и поражения прямой кишки. Авторы не наблюдали этих осложнений в послеоперационном периоде.

Среди имплантатов для одновременной коррекции апикального и переднего отделов наиболее близкими к

используемому нами являются наборы сеток большого размера, такие как Elevate Apical и Anterior (AMS). Как и имплантат нашего производства, эта сетка содержит 4 точки фиксации. Эффективность этой системы после 12-месячного наблюдения составила около 90–98%; нежелательные явления включали экстррузию в 3–5% и задержку мочи в 11,9% [24]. В нашем исследовании мы наблюдали эти осложнения в меньшей степени, чем СНМ. Кроме того, в значительном числе наблюдений синдром хронической тазовой боли не отмечался.

Накапливая значительный хирургический опыт, мы пришли к выводу, что разработанная нами гибридная техника установки апикального слинга с субфасциальной кольпоперинеоррафией является наиболее оптимальной с точки зрения безопасности и эффективности. Важно отметить, что указанная техника отличается от той, что была представлена нами в предыдущих публикациях [25]. Главное отличие заключается в том, что фиксация сетчатого имплантата осуществляется не в двух крестцово-остистых связках, а в одной — односторонняя фиксация. Мы учитывали, что, по данным литературы, сакроспинальная фиксация характеризуется смещением оси влагалища. Чтобы минимизировать этот эффект ретрофлексии, мы использовали имплантат в качестве «мостика» между точками фиксации. Кроме того, выполнялась субфасциальная кольпоррафия, которая позволила закрыть большинство дефектов пубоцервикальной фасции [26]. Благодаря этим техническим решениям удалось снизить частоту рецидивов при сроке наблюдения 12 мес. Кроме того, важным отличием является необходимость восстановления не только 1-го и 2-го уровней поддержки тазового дна, но и третьего, который представлен мочеполовой диафрагмой [20]. Наиболее распространенным послеоперационным осложнением крестцово-остистой фиксации является высокая частота пролапса *de novo* в переднем отделе (20–33%) [27]. В нашем исследовании не было длительного периода наблюдения, и частым «поздним» осложнением было СНМ. Известно, что наличие подтекания мочи при напряжении характерно для пациенток с ПТО. До сих пор не существует единого алгоритма относительно одновременной установки слинга во время коррекции ПТО [28]. Одним из наших основных принципов в отношении СНМ был отказ от одновременной установки субуретрального слинга. Все пациентки с жалобами на подтекание мочи при напряжении при наблюдении в течение 1 года были приглашены для хирургического лечения. Наиболее распро-

страненным осложнением раннего послеоперационного периода была задержка мочи (до 18%), которая устранялась установкой уретрального катетера на 1 неделю.

Мы получили важные данные о качестве сексуальной жизни пациенток после хирургического лечения в зависимости от типа операции. Наибольшую удовлетворенность от сексуальной жизни отметили пациентки после «7-го» типа операции. Мы связываем это с одновременной пластикой задней стенки влагалища и промежности. Следует отметить, что наши данные контрастируют с информацией некоторых авторов, которые связывают развитие диспареунии в послеоперационном периоде с техникой фиксации крестцово-остистой связки [29].

Ограничения. Наше исследование имело ряд ограничений. Среди них ретроспективная оценка результатов и имеющиеся данные лишь за сравнительно короткий период наблюдения (12 мес.). Однако существует ряд исследований, демонстрирующих, что наибольшая частота послеоперационных осложнений после использования интравагинальной сетки развивалась именно в первые 12 мес. наблюдения [30, 31]. Кроме того, важным ограничением мы считаем то, что данные о наличии СНМ до операции были зарегистрированы не у всех пациентов, и поэтому мы не включили их в анализ. Таким образом, мы не можем однозначно ответить на вопрос, сколько пациенток изначально страдали СНМ. Известно, что на данном этапе общепринятой классификацией степени ПТО является система POP-Q, однако ее применение в нашем центре началось с 2014 г. Ввиду необходимости унификации данных о степени ПТО нами было принято решение о стадировании ПТО по системе Baden-Walker. Еще одним ограничением для воспроизведения результатов исследования в другой клинике является то, что все операции проводили опытные хирурги в клинике, выполняющей более 2500 реконструктивных операций тазового дна в год.

Заключение. Данные нашего исследования подтверждают мировые тенденции по уменьшению количества имплантируемого материала в пользу нативной реконструкции. Трехуровневая гибридная реконструкция тазового дна — безопасная и эффективная хирургическая методика, которая может быть предложена пациенткам с ПТО в специализированном стационаре при соответствующем уровне квалификации хирургов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mourtalou P., Letouzey V., Eglin G., Tayrac R. de. Cystocele repair by vaginal route: Comparison of three different surgical techniques of mesh placement. *International Urogynecology Journal* 2012;23:699–706. doi:10.1007/s00192-011-1650-6.
- Sokol A.I., Iglesia C.B., Kudish B.I., Gutman R.E., Shveiky D., Bercik R., et al. One-year objective and functional outcomes of a randomized clinical trial of vaginal mesh for prolapse. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;206:86.e1–9. doi:10.1016/j.ajog.2011.08.003.
- Moore R.D., Miklos J.R. Vaginal Mesh Kits for Pelvic Organ Prolapse, Friend or Foe: A Comprehensive Review. *The Scientific World JOURNAL* 2009;9:163–289. doi:10.1100/tsw.2009.19.
- Ugianskiene A., Davila G.W., Su T., the FIGO Urogynecology and Pelvic Floor Committee. FIGO review of statements on use of synthetic mesh for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2019;147:147–155. doi:10.1002/ijgo.12932.
- Glazener C.M., Breen S., Elders A., Hemming C., Cooper K.G., Freeman R.M., et al. Mesh, graft, or standard repair for women having primary transvaginal anterior or posterior compartment prolapse surgery: Two parallel-group, multicentre, randomised, controlled trials (PROSPECT). *The Lancet* 2017;389:381–392. doi:10.1016/S0140-6736(16)31596-3.
- Baden W.F., Walker T. Surgical repair of vaginal defects. Lippincott Williams & Wilkins; 1992.
- Papa Petros P.E. New ambulatory surgical methods using an anatomical classification of urinary dysfunction improve stress, urge and abnormal emptying. *International Urogynecology Journal And Pelvic Floor Dysfunction* 1997;8:270–7. doi:10.1007/BF02765483.
- Baessler K., Hewson A.D., Tunn R., Schuessler B., Maher C.F. Severe Mesh Complications Following Intravaginal Slingplasty: Obstetrics & Gynecology 2005;106:713–6. doi:10.1097/01.AOG.0000177970.52037.0a.
- Weber A.M., Walters M.D., Piedmonte M.R., Ballard L.A. Anterior colporrhaphy: A randomized trial of three surgical techniques. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;185:1299–306. doi:10.1067/mob.2001.119081.
- Lowder J.L., Park A.J., Ellison R., Ghetti C., Moalli P., Zyczynski H., et al. The Role of Apical Vaginal Support in the Appearance of Anterior and Posterior Vaginal Prolapse: Obstetrics & Gynecology 2008;111:152–157. doi:10.1097/01.AOG.0000297309.25091.a0.
- DeLancey J.O.L. Anatomical aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;166:1717–1728. doi:10.1016/0002-9378(92)91562-O.
- Kenton K., Sadowski D., Shott S., Brubaker L. A comparison of women with primary and recurrent pelvic prolapse. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:1415–1418. doi:10.1016/S0002-9378(99)70027-X.
- Summers A., Winkel L.A., Hussain H.K., DeLancey J.O.L. The relationship between anterior and apical compartment support. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:1438–1443. doi:10.1016/j.ajog.2006.01.057.
- Richter K. [The surgical anatomy of the vaginaefixatio sacrospinialis vaginalis. A contribution to the surgical treatment of vaginal blind pouch prolapse]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1968;28:321–327.
- Hefni M., Yousri N., El-Toukhy T., Koutromanis P., Mossa M., Davies A. Morbidity associated with posterior intravaginal slingplasty for uterovaginal and vault prolapse. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2007;276:499–504. doi:10.1007/s00404-007-0375-8.
- Nyssonen V., Talvensaari-Mattila A., Santala M. Posterior Intravaginal Slingplasty versus Unilateral Sacrospinous Ligament Fixation in Treatment of Vaginal Vault Prolapse. *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2013;2013:1–5. doi:10.1155/2013/958670.
- Capobianco G., Donolo E., Wenger J.M., Madonia M., Cosmi E., Antimi L., et al. Efficacy and 9 years' follow-up of posterior intravaginal slingplasty for genital prolapse: Posterior intravaginal slingplasty. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2014;40:219–223. doi:10.1111/jog.12162.
- Altman D., Väyrynen T., Engh M.E., Axelsen S., Falconer C. Anterior Colporrhaphy versus Transvaginal Mesh for Pelvic-Organ Prolapse. *New England Journal of Medicine* 2011;364:1826–1836. doi:10.1056/NEJMoa1009521.
- Alas A.N., Pereira I., Chandrasekaran N., Devakumar H., Espallat L., Hurtado E., et al. Apical sling: An approach to posthysterectomy vault prolapse. *International Urogynecology Journal* 2016;27:1433–1436. doi:10.1007/s00192-016-3010-z.
- Balgin S., Jeppson P.C., Wheeler T., Hill A.J., Mishra K., Mazloomdoost D., et al. Standardized terminology of apical structures in the female pelvis based on a structured medical literature review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020;222:204–218. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.1262.
- Olsen A., Smith V., Bergstrom J., Colling J., Clark A. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstetrics & Gynecology* 1997;89:501–506. doi:10.1016/S0029-7844(97)00058-6.
- Fallon B., Amblard J., Debodinance P., Cosson M., Jacquelin B. Transvaginal repair of genital prolapse: Preliminary results of a new tension-free vaginal mesh (Prolift™ technique)—a case series multicentric study. *International Urogynecology Journal* 2007;18:743–752. doi:10.1007/s00192-006-0234-3.
- Kluz T., Wlazlak E., Surkont G. Transvaginal six-arm mesh OPUR in women with apical pelvic organ prolapse - analysis of short-term results, pelvic floor ultrasound evaluation. *Ginekologia Polska* 2017;88:302–306. doi:10.5603/GP.a2017.0057.
- Rapp DE, King AB, Rowe B, Wolters JP. Comprehensive Evaluation of Anterior Elevate System for the Treatment of Anterior and Apical Pelvic Floor Descent: 2-Year Followup. *Journal of Urology* 2014;191:389–94. doi:10.1016/j.juro.2013.08.023.
- Shkarupa D., Kubin N., Pisarev A., Zaytseva A., Shapovalova E. The hybrid technique of pelvic organ prolapse treatment: Apical sling and subfascial colporrhaphy. *International Urogynecology Journal* 2017;28:1407–13. doi:10.1016/s00192-017-3286-7.
- Shkarupa D., Kubin N., Shapovalova E., Zaytseva A. The resurrection of sacrospinous fixation: Unilateral apical sling hysteropexy. *International Urogynecology Journal* 2020;31:351–7. doi:10.1007/s00192-019-03964-3.
- Maher CF, Qatawneh AM, Dwyer PL, Carey MP, Cornish A, Schluter PJ. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse: A prospective randomized study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:20–6. doi:10.1016/j.ajog.2003.08.031.

28. Goldman HB. SUI surgery at the time of vaginal POP repair: Is a surgical algorithm possible or desirable? *Neurourology and Urodynamics* 2011;30:758–61. doi:10.1002/nau.21107.
29. Choi KH, Hong JY. Management of Pelvic Organ Prolapse. *Korean Journal of Urology* 2014;55:693. doi:10.4111/kju.2014.55.11.693.
30. Jacquelin B, Hinoul P, Gauld J, Faton B, Rosenthal C, Clavé H, et al. Total transvaginal mesh (TVM) technique for treatment of pelvic organ prolapse: A 5-year prospective follow-up study. *International Urogynecology Journal* 2013;24:1679–86. doi:10.1007/s00192-013-2080-4.
31. Fritel X, Campagne-Loiseau S, Cosson M, Ferry P, Saussine C, Lucot J, et al. Complications after pelvic floor repair surgery (with and without mesh): Short-term incidence after 1873 inclusions in the French VIGI-MESH registry. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2020;127:88–97. doi:10.1111/1471-0528.15956.

Поступила 23.06.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 23.06.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

SURGERY FOR PELVIC ORGAN PROLAPSE BY VAGINAL APPROACH IN A SPECIALIZED CENTER: THE EVOLUTION OF IMPLANTS FROM «XL TO XS»

D.D. Shkarupa, N.D. Kubin, A.S. Shulgin, G.V. Kovalev, I.A. Labetov, R.A. Shakhaliyev

FGBOU VO Saint Petersburg State University,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: A.S. Shulgin — Ph.D., associate professor at the Department of Hospital Surgery of Saint Petersburg State University, Deputy Director on Medical Care, Chief, urologist of Clinic for Pirogov High Medical Technologies of FGBOU VO Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shulginandrey74@mail.ru

Introduction. The use of large vaginal meshes for the treatment of pelvic organ prolapse (POP) combined with insufficient surgeon experience are the important risk factors for serious postoperative complications.

Aim. To find the most safe and effective method of surgical treatment of POP.

Materials and methods. To evaluate the efficiency of surgical techniques, a retrospective study of 5031 medical records from an electronic database was carried out. As the primary endpoint, we assessed the duration of the procedure, the volume of blood loss and the length of stay. As a secondary endpoint, the number of intra- and postoperative complications was assessed. In addition to objective data, we assessed subjective measures using the validated PFDI20 and PISQ12 questionnaires.

Results. The best results in terms of blood loss were shown by unilateral hybrid pelvic floor reconstruction and three-level hybrid reconstruction (33±15 ml and 36±17 ml, respectively). Patients who underwent the three-level hybrid pelvic floor reconstruction technique had the highest result: 33±15 points of the PISQ12 questionnaire, 50±28 points of the PFDI20 questionnaire, which was significant in comparison with other techniques ($p<0.001$). The number of postoperative complications was also significantly lower for this procedure.

Conclusion. Three-level hybrid pelvic floor reconstruction is a safe and effective technique for the treatment of pelvic organ prolapse. In addition, this procedure can be done in a specialized hospital with the appropriate skills of surgeons.

Key words: pelvic organ prolapse, transvaginal mesh implant, hybrid pelvic floor reconstruction

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Shkarupa D.D., Kubin N.D., Shulgin A.S., Kovalev G.V., Labetov I.A., Shakhaliyev R.A. Surgery for pelvic organ prolapse by vaginal approach in

a specialized center: the evolution of implants from «XL to XS». Urologia. 2023;1:34–40

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.34-40>

Информация об авторах:

Шкарупа Д.Д. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии СПбГУ, врач-уролог, директор клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0489-3451

Кубин Н.Д. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии СПбГУ, врач-уролог урологического отделения клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nikitakubin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5189-4639

Шульгин А.С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии СПбГУ, заместитель директора по лечебной работе — главный врач, врач-уролог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shulginandrey74@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8655-7234

Лабетов И.А. — врач-уролог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ivanlabetov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9813-7483

Ковалев Г.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии СПбГУ, врач-уролог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: kovalev2207@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4884-6884

Шахалиев Р.А. — врач акушер-гинеколог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: rustam.shahaliyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2450-7044

Author information:

Shkarupa D.D. — MD, Ph.D., professor at the Department of Hospital Surgery of Saint Petersburg State University, urologist, Director of Clinic for Pirogov High Medical Technologies of FGBOU VO Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0489-3451

Kubin N.D. — MD, Ph.D., professor at the Department of Hospital Surgery of Saint Petersburg State University, urologist at the Department of Urology of Clinic for Pirogov High Medical Technologies of FGBOU VO Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: nikitakubin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5189-4639

Shulgin A.S. — Ph.D., associate professor at the Department of Hospital Surgery of Saint Petersburg State University, Deputy Director on Medical Care, Chief, urologist of Clinic for Pirogov High Medical Technologies of FGBOU VO Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shulginandrey74@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8655-7234

Labetov I.A. — urologist at the Department of Urology of Clinic for Pirogov High Medical Technologies of FGBOU VO Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ivanlabetov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9813-7483

Kovalev G.V. — Ph.D., associate professor at the Department of Hospital Surgery of Saint Petersburg State University, urologist at the Department of Urology of Clinic for Pirogov High Medical Technologies of FGBOU VO Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: kovalev2207@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4884-6884

Shakhaliyev R.A. — gynecologist at the Department of Urology of Clinic for Pirogov High Medical Technologies of FGBOU VO Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: rustam.shahaliyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2450-7044

ВЛИЯНИЕ ВИРУСА SARS-COV-2 НА МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ³ МЦ «Авиценна», Новосибирск, Россия; ⁴ Муниципальная поликлиника № 26, Новосибирск, Россия

Автор для связи: Е. В. Кульчавеня — д.м.н., проф., проф. каф. туберкулеза НГМУ, проф. каф. урологии им. Е. В. Шахова ПИМУ, научный руководитель урологического отделения МЦ «Авиценна», Новосибирск, Россия; e-mail: urotub@yandex.ru

Введение. Появляются статьи о влиянии новой коронавирусной инфекции (НКИ) на нижние мочевыводящие пути — развитие гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП) или ковид-ассоциированного цистита (КАЦ). Причина возникновения дизурии у больных НКИ до конца не ясна. **Материалы и методы.** В исследование включили 14 пациенток, последовательно обратившихся к урологу после перенесенной НКИ с жалобами на учащенное мочеиспускание с urgenными позывами. Основным критерий включения: появление или усиление симптомов ГАМП после излечения от НКИ, подтвержденное эрадикацией SARS-CoV-2 молекулярно-генетическим методом. Степень выраженности гиперактивности мочевого пузыря оценивали при помощи международной шкалы симптомов (Overactive Bladder Symptom Score — OABSS).

Результаты. У 3 (21,4%) из 14 больных симптомы ГАМП были до заболевания НКИ, у 11 (78,6%) симптомы ГАМП появились после НКИ. У 4 (28,6% от всей когорты и 36,4% от больных de novo) пациенток появилось недержание мочи (ургенное недержание) при ургентном позыве на мочеиспускание. Средняя сумма баллов по шкале OABSS составила у пациенток с бывшей ранее ГАМП $6,7 \pm 0,8$, что соответствовало средней степени тяжести заболевания. В этой группе больных у одной пациентки развилось ургентное недержание мочи при ургентном позыве, которого не было до ковида. При ретроспективной оценке симптомов до развития НКИ средний балл по шкале OABSS у них оказался $5,2 \pm 0,7$, то есть перенесенный COVID привел к усилению симптоматики ГАМП на 1,5 балла.

У пациенток с ГАМП de novo симптомы были менее выражены — $5,1 \pm 0,6$ балла, то есть на границе между легкой и средней степенями ГАМП. При этом анализы мочи у 9 пациенток признаков воспаления органов мочевой системы не имели: у 5 однократно отмечалась лейкоцитурия 5–7 клеток в поле зрения; контрольный анализ мочи был в норме, что позволяет предположить контаминацию. Ни в одном из наблюдений не выявлена бактериурия свыше 10^4 КОЕ/мл.

Всем пациенткам назначена тропия хлорид в дозе 30 мг в сутки. Выбор препарата обусловлен отсутствием у него негативного влияния в отношении центральной нервной системы, что очень важно как для больных НКИ, так и для пациентов в постковидном периоде, поскольку доказана нейротоксичность SARS-CoV-2.

Заключение. Перенесенный COVID привел к усилению симптоматики ГАМП на 1,5 балла у пациенток, имевших ГАМП до возникновения НКИ. У 11 пациенток после излечения от НКИ впервые возникли симптомы ГАМП средней степени тяжести.

Наше небольшое исследование показало важность акцентирования внимания терапевтов и инфекционистов на нарушении мочеиспускания у больных НКИ и на своевременном направлении их к урологу. В лечении постковидной ГАМП препаратом выбора является тропия хлорид как не усугубляющий потенциальную нейротоксичность SARS-CoV-2.

Ключевые слова:

гиперактивный мочевой пузырь, ГАМП, ковид, новая коронавирусная инфекция, дисфункция, когнитивные способности, м-холинолитик, тропия хлорид, спазмекс, SARS-CoV-2, мочевой пузырь

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю. Влияние вируса SARS-CoV-2 на мочевой пузырь. Урология. 2023;1:41–45
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.41-45>

Введение. Общие симптомы новой коронавирусной инфекции (НКИ) хорошо известны — это лихорадка, сухой кашель, затрудненное дыхание и выраженная слабость. Интенсивность симптомов может колебаться от незначительной до выраженной вплоть до развития органной недостаточности [1]. Наряду с респираторными симптомами у многих больных возникают жалобы со стороны других органов и систем, и бывает сложно понять, обусловлены ли они влиянием вируса SARS-CoV-2 или обострением

интеркуррентных заболеваний [2]? Появляются статьи о влиянии НКИ на нижние мочевыводящие пути — развитие гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП) или ковид-ассоциированного цистита (КАЦ) [3–6]. Причина возникновения дизурии у больных НКИ до конца не ясна, широкомасштабных исследований по понятным причинам не проводили, описаны лишь небольшие наблюдения влияния SARS-CoV-2 на мочевой пузырь [3, 5–6]. Так, проанализировали истории болезни семи больных НКИ, предья-

вивших наряду с типичными респираторными в том числе и жалобы на нарушение мочеиспускания [3]. Причины более частого мочеиспускания у этих пациентов установить не удалось. Признаки бактериального воспаления нижних мочевыводящих путей или простаты отсутствовали. Авторы предположили развитие вирусного SARS-CoV-2 цистита, что и вызвало дизурию. Опять же пока не ясно: является ли причиной КАЦ непосредственная репликация РНК SARS-CoV-2 в уротелиальных клетках, или это вторичные эффекты, вызванные локальным или системным воспалением, таким как эндотелиит [7]? У трех пациентов была микрогематурия, что, возможно, еще раз подтверждает гипотезу о вирусном цистите, вызванном SARS-CoV-2, при инфицировании уротелиальных клеток.

Установлено, что экспрессия ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) наиболее высока в легких, кишечнике и почках, но она также присутствует в 2,4% уротелиальных клеток, что потенциально повышает их восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и создает предпосылки к развитию вирусного цистита [8]. Вирусная РНК была ранее обнаружена в моче пациентов с COVID-19 [9].

Пока не удалось установить: экспрессируется ли рецептор в просветных или базальных уротелиальных клетках? SARS-CoV-2 поражает уротелий и вызывает вирусный цистит либо через вирусемию со стороны базальных клеток, либо через мочу со стороны просветных клеток уротелия. Кроме того, постулируется, что эндотелиит, характерный для больных COVID-19 [7], может способствовать локальному воспалению в мочевом пузыре.

Материалы и методы. В исследование включили 14 пациентов, последовательно обратившихся к урологу после перенесенной НКИ с жалобами на учащенное мочеиспускание с urgenными позывами. Основной критерий включения: появление или усиление симптомов ГАМП после излечения от НКИ, подтвержденного эрадикацией SARS-CoV-2 молекулярно-генетическим методом. Все пациентки были выписаны из инфекционного госпиталя за 10–12 недель до обращения к урологу. Возраст больных колебался от 48 до 69 лет, в среднем составив $59,7 \pm 4,2$ года. Степень выраженности гиперактивности мочевого пузыря оценивали при помощи международной шкалы симптомов (Overactive Bladder Symptom Score – OABSS). По этому опроснику учитывают частоту дневных (0–2 балла) и ночных (0–3 балла) мочеиспусканий, urgenные позывы (0–5 баллов) и частоту urgenного неудержания мочи (0–5 баллов) в течение 48 ч [10]. ГАМП диагностируют, если общая сумма баллов составляет три и выше, а уровень urgenности оценен как минимум в два балла. Легкая степень ГАМП определяется при сумме баллов 3–5, средняя – 6–11, тяжелая – если баллов 12 и больше. Эта шкала апробирована и поддержана многими исследователями [11–13].

Результаты. У 3 (21,4%) из 14 включенных в исследование женщин симптомы ГАМП были до заболевания НКИ, пациентки планово получали солифенацин (1) и тропия хлорид (2). У 11 (78,6%) пациенток симптомы ГАМП впервые появились после НКИ. Первое время после выписки преобладающей жалобой была выраженная слабость, остальные симптомы отошли на задний план. Однако в течение 2 мес. urgenность нарастала, у 4 (28,6% от всей когорты и 36,4% от больных ГАМП *de novo*) появилось неудержание мочи (ургенное недержание) при наличии urgenных позывов, что и побудило их обратиться к урологу. Средняя сумма баллов по шкале OABSS составила у пациенток с бывшей ранее ГАМП $6,7 \pm 0,8$, что соответствовало средней степени тяжести заболевания. В этой группе

больных у одной развилось urgenное недержание мочи, которого не было до ковида. Пациенток попросили ретроспективно оценить свои симптомы до развития НКИ; средний балл по шкале OABSS у них оказался $5,2 \pm 0,7$, то есть перенесенный COVID привел к усилению симптоматики ГАМП на 1,5 балла.

У пациенток с ГАМП *de novo* симптомы были менее выражены – $5,1 \pm 0,6$ балла, то есть на границе между легкой и средней степенями ГАМП. При этом анализы мочи у 9 пациенток признаков воспаления органов мочевой системы не имели, у пяти однократно отмечалась лейкоцитурия, 5–7 клеток в поле зрения; контрольный анализ мочи был в норме, что позволяет предположить контаминацию. Ни в одном наблюдении не выявлена бактериурия свыше 10^2 КОЕ/мл.

Всем пациенткам (как с вновь диагностированным ГАМП, так и с уже установленным диагнозом) назначен тропия хлорид в дозе 30 мг в сутки. Выбор препарата был обусловлен отсутствием у него негативного влияния в отношении центральной нервной системы, что очень важно как для больных НКИ, так и для пациенток в постковидном периоде, поскольку доказана нейротоксичность SARS-CoV-2.

Обсуждение. Патофизиология НКИ в общих чертах уже понятна – заболевание развивается вследствие прикрепления спайкового белка вируса к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента-2, которые имеются во многих органах [8]. Причинно-следственная связь между перенесенной НКИ и появлением/усугублением гиперактивности мочевого пузыря очевидна, но это может быть как прямое влияние вируса на уротелий, содержащий рецепторы к АПФ-2, так и отражением постковидного синдрома [3].

Установлено, что SARS-CoV, родственный вирус, выделяется с мочой [14]. SARS-CoV-2 также был обнаружен в моче, но не у всех пациенток [15–18]. Кроме того, у пациенток с COVID-19 с симптомами нарушения мочеиспускания *de novo* было обнаружено увеличение провоспалительных цитокинов, что позволяет предположить, что воспаление, связанное с НКИ, может приводить к дисфункции мочевого пузыря [6].

Еще не так давно вирусный цистит отрицался ортодоксальной медициной, однако сейчас вирусная этиология воспаления мочевого пузыря не вызывает сомнений. В частности, вирус иммунодефицита человека создает предпосылки к поражению мочевого пузыря оппортунистической инфекцией, а также оказывает прямой нейротоксический эффект, что может приводить к нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [19–21]. В недавнем исследовании показано динамическое уменьшение емкости мочевого пузыря у молодых, больных НКИ в остром периоде [22].

Есть ряд работ, в которых сообщается о появлении или обострении исходных симптомов со стороны мочевыводящих путей, в первую очередь ГАМП [3–4]. Авторы провели анализ опросников, заполненных пациентами с вновь появившимися или бывшими до заболевания НКИ симптомами ГАМП через несколько месяцев после выздоровления после COVID-19 [19]. Авторы опросили 350 пациентов с подтвержденным COVID-19, в том числе 140 женщин и 210 мужчин, у которых развились новые или ухудшились уже имевшие место симптомы, связанные с ГАМП, через 10–14 недель после заражения SARS-CoV-2. Все эти пациенты были направлены к урологу после выписки из инфекционного госпиталя. Среди них 100 пациентов сообщили о симптомах ГАМП в анамнезе, а у 250 симптомы ГАМП были выявлены впервые. Авторы подчеркивают необходи-

СПАЗМЕКС®

троспия хлорид табл. 5 мг, 15 мг и 30 мг



ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ
АМИН



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ГМП)

- Большая международная и российская доказательная база, высокий уровень доказательств
- В отличие от третичных аминов не проникает через гематоэнцефалический барьер¹
не обладает центральными эффектами, не вызывает расстройства сна, внимания, сомнолencji и пр.
- Не взаимодействует с изоферментами цитохрома P450¹
- Хорошая переносимость троспия хлорида позволяет увеличивать дозу Спазмекса до достижения оптимального терапевтического эффекта без ущерба его безопасности^{2,3}

1. Abrams P., et al. Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012. 5th Edition, ICUD-EAU 2013.

2. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 64 – 67.

3. За исключением случаев, когда препарат следует принимать с осторожностью, согласно инструкции по применению Спазмекс

www.spasmex.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Уполномоченный представитель
производителя в России:
АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва,
ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1
(495) 679-07-03, e-mail: info@promedcs.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РЕКЛАМА

мость своевременного начала терапии НАМП у пациентов в постковидном периоде [19].

Есть много работ, подтверждающих нейротоксичность SARS-CoV-2 и его способность вызывать в постковидном периоде когнитивные нарушения и более серьезные неврологические расстройства [23–28]. Неврологические симптомы, связанные с COVID-19, включают головную боль, головокружение, депрессию, аносмию, энцефалит, инсульт, эпилептические припадки [29], а также потерю чувства вкуса и запаха, инсульт, делирий и нервно-мышечные симптомы [30].

Коронавирус может проникать в нервную систему непосредственно через обонятельный нерв, кровообращение, рецепторы АПФ-2 в стволе мозга и нейронные пути, что приводит к неврологическим расстройствам [31]. Поражение ЦНС связано с неблагоприятным прогнозом и ухудшением течения заболевания [29]. Нейротоксичность SARS-CoV-2 заставляет избегать назначения пациентам, перенесшим НКИ, препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер. В этом ключе несомненное преимущество у троспия хлорида: ранее он показал свою эффективность и безопасность в лечении больных, одновременно получавших несколько нейротоксичных препаратов [32].

Заключение. Наряду с поражением органов дыхания SARS-CoV-2 вовлекает в патологический процесс и другие органы и системы, включая нижние мочевыводящие пути, причем вызывает не только воспаление, но и функциональные нарушения, в частности ГАМП. Перенесенный COVID привел к усилению симптоматики ГАМП на 1,5 балла у пациенток, имевших ГАМП до возникновения НКИ. У 11 пациенток после излечения от НКИ впервые возникли симптомы ГАМП средней степени тяжести.

Наше небольшое исследование показало важность акцентирования внимания терапевтов и инфекционистов на нарушении мочеиспускания у больных НКИ и своевременном направлении их к урологу. В лечении постковидной ГАМП препаратом выбора является троспия хлорид как не усугубляющий потенциальную нейротоксичность SARS-CoV-2.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wang H., Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med.* 2008;26(6):711–715. Doi: 10.1016/j.ajem.2007.10.031.
- Sighinolfi M.C., Rocco B., Mussini C. Covid-19: importance of the awareness of the clinical syndrome by urologists. *Eur Urol.* 2020;78(1):E40–E41. Doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.029.
- Mumm J.N., Osterman A., Ruzicka M., Stihl C., Vilsmaier T., Munker D., et al. Urinary frequency as a possibly overlooked symptom in COVID-19 patients: does Sars-Cov-2 cause viral cystitis? *Eur Urol.* 2020. Doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.013.
- Creta M., Sagnelli C., Celentano G., Napolitano L., La Rocca R., Capece M., et al. Sars-Cov-2 infection affects the lower urinary tract and male genital system: a systematic review. *J Med Virol.* 2021;93(5):3133–3142. Doi: 10.1002/jmv.26883.
- Dhar N., Dhar S., Timar R., Lucas S., Lamb L.E., Chancellor M.B. De novo urinary symptoms associated with COVID-19: COVID-19 associated cystitis (Cac) *J Clin Med Res.* 2020;12(10):681–682. Doi: 10.14740/jocmr4294.
- Lamb L.E., Dhar N., Timar R., Wills M., Dhar S., Chancellor M.B. Covid-19 inflammation results in urine cytokine elevation and causes COVID-19 associated cystitis (Cac) *Med Hypotheses.* 2020. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.110375.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418.
- Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-Cell Rna-Seq data analysis on the receptor Ace2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-Ncov infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. Doi: 10.1007/S11684-020-0754-0.
- Li W., Sui J., Huang I.C. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology.* 2007;367:367–374.
- Homma Y., Yoshida M., Seki N., Yokoyama O., Kakizaki H., Gotoh M., Yamanishi T., Yamaguchi O., Takeda M., Nishizawa O. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome—overactive bladder symptom score. *Urology.* 2006 Aug;68(2):318–323. Doi: 10.1016/j.urology.2006.02.042.
- Wróbel A., Skorupska K., Rechberger E., Woźniak A., Miotła P., Kubik-Komar A., Skorupski P., Rechberger T. Reliability of the Polish version of the Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) questionnaire: Correlation of the OABSS with urodynamic study and the UDI-6 and IIQ-7 questionnaires. *Int Urogynecol J.* 2019;30(12):2135–2139. Doi: 10.1007/s00192-019-04060-2.
- Sawaqed F., Suoub M. Validating 7-items Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) through Arabic linguistic version. *Sci Rep.* 2021;11(1):661. Doi: 10.1038/s41598-020-79974-9.
- Kulchavenya E.V., Treivish L.S., Baranchukova A.A. Features of the treatment of urination disorders in postmenopausal women. *Urologia.* 2021;6:72–77. Doi: https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.6.72-77 (in Russian). Кульчавеня Е.В., Трейвиш Л.С., Баранчукова А.А. Особенности лечения нарушений мочеиспускания у женщин в постменопаузе. *Урология.* 2021;6:72–77. Doi: https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.6.72-77.
- Xu D., Zhang Z., Jin L., Chu F., Mao Y., Wang H., et al. Persistent shedding of viable Sars-Cov in urine and stool of SARS patients during the convalescent phase. *Eur J Clin Microb Infect Dis.* 2005;24(3):165–171. Doi: 10.1007/S10096-005-1299-5.
- Peng L., Liu J., Xu W., Luo Q., Chen D., Lei Z., et al. Sars-Cov-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. *J Med Virol.* 2020;92(9):1676–1680. Doi: 10.1002/jmv.25936.
- Frithiof R., Bergqvist A., Järhult J.D., Lipsey M., Hultström M. Presence of Sars-Cov-2 in urine is rare and not associated with acute kidney injury in critically ill Covid-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):587. Doi: 10.1186/S13054-020-03302-W.
- Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., et al. Detection Of Sars-Cov-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843–1844. Doi: 10.1001/Jama.2020.3786.
- Kashi A.H., De La Rosette J., Amini E., Abdi H., Fallah-Karkan M., Vaezjalali M. Urinary viral shedding of COVID-19 and its clinical associations: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medrxiv.* 2020. Doi: 10.1101/2020.05.15.20094920.
- Lamb L.E., Timar R., Wills M., Dhar S., Lucas S.M., Komnenov D., Chancellor M.B., Dhar N. Long COVID and COVID-19-associated cystitis (CAC). *Int Urol Nephrol.* 2022 Jan;54(1):17–21. Doi: 10.1007/s11255-021-03030-2.
- Cj K., Dm B., Ja C., Ea T. Voiding dysfunction in human immunodeficiency virus infections. *J Urol.* 1996;155(2):523–526. Doi: 10.1016/S0022-5347(01)66439-5.
- Khān Z., Singh V.K., Yang W.C. Neurogenic bladder in Acquired Immune Deficiency Syndrome (Aids) *Urology.* 1992;40(3):289–291. Doi: 10.1016/0090-4295(92)90496-J.
- Kaya Y., Kaya C., Kartal T., Tahta T., Tokgoz V.Y. Could luts be early symptoms Of Covid-19. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):E13850. Doi: 10.1111/Ijcp.13850.
- Praschan N., Josephy-Hernandez S., Kim D.D., Kritzer M.D., Mukerji S., Newhouse A., et al. Implications of COVID-19 sequelae for health-care personnel. *The Lancet Resp Med.* 2021;9(3):230–231. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30575-0.
- Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Slati D.R. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European Study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Apr 6. Doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Beltran-Corbellini A., Chico-Garcia J.L., Martinez-Poles J. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020 Apr 22. Doi: 10.1111/ene.14273.
- Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *China. JAMA Neurol.* 2020 Apr 10. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr 10. S0889-1591(20)30465-7. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.
- McAbee G.N., Brusgöl Y., Pavlakis S. Agha R, et al. Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11-year-old child. Published: April 24, 2020. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.013(Epub ahead of print).
- Golomb M.R. Neurological issues in COVID-19, summarized in verse. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Aug;29(8):104939. doi: 10.1016/j.jstrokecere

brovasdis.2020.104939.

30. Azizi S.A., Azizi S.A. Neurological injuries in COVID-19 patients: direct viral invasion or a bystander injury after infection of epithelial/endothelial cells. *J Neurovirol.* 2020 Oct;26(5):631–641. Doi: 10.1007/s13365-020-00903-7.
31. Khatoun F., Prasad K., Kumar V. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm. *J Neurovirol.* 2020 Oct;26(5):619–630. Doi: 10.1007/s13365-020-00895-4.
32. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V. Tuberculosis of the bladder: diagnosis and treatment. *Urologiia.* 2006;3:61–65. Russian (Кульчаვენя Е.В., Брижатюк Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: диагностика и лечение. *Урология.* 2006;3:61–65).

Поступила 30.06.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 30.06.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

IMPACT OF THE SARS-COV-2 VIRUS ON THE URINARY BLADDER

E.V. Kulchavenya^{1,3}, S.Yu. Shevchenko⁴

¹GBOU VPO Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia, ²Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ³Medical Center "Avicenna", Novosibirsk, Russia;

⁴GBU NO «City polyclinic №26»; Novosibirsk, Russia

Corresponding author: E.V. Kulchavenya — Ph.D., MD, professor, professor at Department of Tuberculosis of FGBOU VO Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia, professor at the Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia, Scientific

Chief of the Medical Center "Avicenna", Novosibirsk, Russia;
e-mail: urotub@yandex.ru

Introduction. There are publications about the impact of a new coronavirus infection (COVID) on the lower urinary tract, including the development of overactive bladder (OAB) or COVID-associated cystitis. The cause of dysuria in patients with COVID is not fully understood.

Material and methods. A total of 14 consecutive patients after COVID with complaints of frequent urination with urgency were included in the study. The main inclusion criterion was the development or worsening of OAB symptoms after resolution of COVID, confirmed by the eradication of SARS-CoV-2 by a polymerase chain reaction. The severity of OAB was assessed using the International Scale of Symptoms (Overactive Bladder Symptom Score, OABSS).

Results. Three (21.4%) out of fourteen patients had OAB symptoms prior to COVID, while in 11 (78.6%) patients OAB symptoms developed in post-COVID period. In 4 patients (28.6% of the entire cohort and 36.4% of patients in de novo group) urge urinary incontinence and urgency developed. The average score on the OABSS scale in patients

with baseline OAB was 6.7 ± 0.8 , which corresponded to the moderate severity. In this group, one patient developed urge urinary incontinence and urgency, which were not present prior to COVID. In a retrospective evaluation of symptoms before the COVID, their average score on the OABSS scale was 5.2 ± 0.7 , i.e., past COVID led to an increase in OAB symptoms by 1.5 points.

In patients with OAB de novo, the symptoms were less pronounced, with a score of 5.1 ± 0.6 points, that is between mild and moderate OAB. At the same time, urinalysis in 9 patients did not have signs of inflammation: in 5 cases, 5–7 white blood cells per field of view was seen only once. A follow-up urine test was normal, suggesting contamination. None of the cases revealed bacteriuria over 10^3 CFU/ml.

All patients were prescribed trospium chloride at a dose of 30 mg per day. The choice of the drug was due to the absence of a negative effect on the central nervous system, which is very important both during COVID and in post-COVID period, since the neurotoxicity of SARS-CoV-2 has been proven.

Conclusion. A past history of COVID led to an increase in OAB symptoms by 1.5 points in patients who had OAB prior to infection. In 11 patients, after the treatment of COVID, the moderate symptoms of OAB developed de novo.

Our small study showed the importance of focusing the attention of internists and infectious disease doctors on urination disorders in patients with COVID and timely referral to a urologist. For the treatment of post-COVID OAB, trospium chloride is the drug of choice, as it does not aggravate the potential neurotoxicity of SARS-CoV-2.

Key words: overactive bladder, OAB, COVID, new coronavirus infection, dysfunction, cognitive abilities, antimuscarinics, trospium chloride, spasmex, SARS-CoV-2, bladder

Authors declare no conflict of interests. For citation: Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu. Impact of the SARS-COV-2 virus on the urinary bladder. Urologiia. 2023;1:41–45

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.41-45>

Информация об авторах:

Кульчаვენя Е.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры туберкулеза НГМУ, профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ПИМУ, научный руководитель урологического отделения МЦ «Авиценна», Новосибирск, Россия; e-mail: urotub@yandex.ru

Шевченко С.Ю. — к.м.н., врач-уролог Муниципальной поликлиники № 26, Новосибирск, Россия; e-mail: urotub@yandex.ru

Author information:

Kulchavenya E.V. — Ph.D., MD, professor, professor at Department of Tuberculosis of FGBOU VO Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia, professor at the Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia, Scientific Chief of the Medical Center "Avicenna", Novosibirsk, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

Shevchenko S.Yu. — Ph.D., urologist at the GBU NO «City polyclinic №26»; Novosibirsk, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

М. Н. Рустамов^{1,2}, О. Ф. Галиуллин², А. З. Винаров¹

ЭЯКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ

¹ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ «ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Казань», Казань, Россия

Автор для связи: М. Н. Рустамов — заочный аспирант, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ «ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: rustamovmaarif@gmail.com

Нарушения семяизвержения после операций по поводу гиперплазии предстательной железы встречаются в 62–75% случаев. Несмотря на развитие и широкое внедрение в клиническую практику в последние годы лазерных технологий, позволивших снизить общую частоту осложнений оперативного лечения ГПЖ, частота эякуляторных нарушений по-прежнему остается высокой. Эти нарушения негативно сказываются на качестве жизни больных.

Цель: изучить характер нарушений семяизвержения у больных гиперплазией предстательной железы после оперативного лечения. В нашей работе мы не ставили целью сравнить влияние на семяизвержение различных методик и техник оперативного лечения больных гиперплазией предстательной железы. Нами выбраны наиболее широко применяемые в ежедневной урологической практике операции и оценены наличие и развитие нарушений эякуляторной дисфункции у одних и тех же больных до и после операции. Мы хотим подчеркнуть, что определяли возникавшие нарушения у тех же пациентов, у которых мы оценивали эякуляторную функцию до операции.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование эякуляторной функции 224 сексуально активных мужчин в возрасте от 49 до 84 лет с СНМ/ГПЖ до и после оперативного лечения. За период с 2018 по 2021 г. 72 больным была выполнена эндоскопическая тулиевая лазерная энуклеация гиперплазии простаты (ThuLep), 136 больным — традиционная ТУР простаты и 16 больным — открытая чреспузырная аденомэктомия. Оперативное лечение проводилось сертифицированными урологами, имеющими большой опыт оперативных вмешательств. Эндоскопическая тулиевая лазерная энуклеация гиперплазии простаты и традиционная ТУР простаты не носили эякуляторно-сберегающий характер. Всем пациентам на предоперационном и послеоперационном этапах выполнено традиционное обследование больного СНМ/ГПЖ: определялся балл по шкале IPSS; проводились урофлоуметрия с определением максимальной скорости потока мочи ($Q_{\max}$), анализ PSA, общий анализ мочи; выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и определение объема остаточной мочи; оценивалась эректильная функция по шкале МИЭФ-5. Оценка функции семяизвержения проводилась путем анкетирования по шкале оценки семяизвержения — Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ-EjD) — на предоперационном этапе и в сроки через 3 и 6 мес. после оперативного лечения. Для диагностики раннего семяизвержения применяли анкетирование по опроснику КриПС. С целью дифференциальной диагностики ретроградного семяизвержения и анэякуляции больным после оперативного лечения проводили анализ посторгазменной мочи на наличие и количество сперматозоидов.

Результаты. Возраст исследуемых больных в среднем составил 64 года. До операции различные нарушения семяизвержения выявлены у 61,6% обследуемых мужчин: 48,2% (108) опрошенных отметили уменьшение объема эякулята, а 47,3% (106) — снижение интенсивности семяизвержения. В 15,2% (34) наблюдений было выявлено приобретенное раннее семяизвержение, 17% (38 человек) сообщили о боли/дискомфорт при семяизвержении, 11,6% (26 человек) указали на задержку эякуляции (ЗЭ) во время полового акта. Пациентов с анэякуляцией исходно не было. Средний балл по шкале МИЭФ-5 составил 17,9, а по шкале IPSS — 21,5 балл.

Среди тех же больных через 3 мес. после оперативного лечения выявлены нарушения семяизвержения следующего характера: ретроградное семяизвержение у 78 (34,8%) больных, анэякуляция выявлена у 90 (40,2%).

У остальных 56 (25%) больных после оперативного лечения антеградное семяизвержение было сохранено. Среди больных с антеградным семяизвержением проводилось дополнительное анкетирование, которое показало снижение объема эякулята и снижение интенсивности семяизвержения у 46 (20,5%) и 36 (16,1%) больных соответственно. Боль при семяизвержении отметили 4 (1,8%) человека, больных с ранним семяизвержением и задержанной эякуляцией среди прооперированных пациентов не было выявлено.

Заключение. У больных ГПЖ до оперативного лечения в структуре нарушений семяизвержения преобладали снижение объема эякулята — 48,2%, снижение скорости (интенсивности)

эякуляции — 47,3%, болезненное семяизвержение — 17%, преждевременная эякуляция — 15,2%, задержка эякуляции — 11,6%. У тех же больных после оперативного лечения преобладали ретроградная эякуляция — 34,8% (78) и анэякуляция — 40,2% (90).

Ключевые слова: эякуляторная дисфункция, гиперплазия предстательной железы, симптомы нарушенного мочеиспускания

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Рустамов М.Н., Галиуллин О.Ф., Винаров А.З. Эякуляторные нарушения после оперативного лечения гиперплазии простаты. Урология. 2023;1:46–52

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.46-52>

Введение. Нарушения семяизвержения являются одной из главных проблем в группе относительно молодых (35–60 лет) пациентов с наличием инфравезикальной обструкции, которая является следствием гиперплазии или склероза предстательной железы. Несмотря на развитие и широкое внедрение в клиническую практику в последние годы лазерных технологий, позволивших снизить общую частоту осложнений оперативного лечения гиперплазии предстательной железы (ГПЖ), частота эякуляторных нарушений по-прежнему остается высокой [4–7]. Применяющиеся на сегодняшний день методы оперативного лечения ГПЖ приводят к нарушениям эякуляции, по разным данным, в 62–75% наблюдений [2]. На наш взгляд, столь высокий процент послеоперационных нарушений семяизвержения требует изучения, оценки и коррекции. При этом имеющиеся в литературе сведения о нарушениях семяизвержения и качестве сексуальной жизни больных, оперированных по поводу ГПЖ, крайне немногочисленны и противоречивы. Большинство публикаций посвящено ретроградному семяизвержению, отсутствуют исследования по изучению других видов эякуляторных дисфункций. В ряде работ развитие ретроградного семяизвержения после оперативного лечения ГПЖ подвергается сомнению, уступая предположению о развитии анэякуляции вследствие повреждения *musculus ejaculatorius* [8].

У больных ГПЖ после оперативного лечения встречаются следующие виды нарушений семяизвержения: ранняя эякуляция, задержка эякуляции (затрудненная эякуляция), ретроградная эякуляция, анэякуляция, снижение скорости (интенсивности) эякуляции и объема эякулята, боль во время эякуляции и гематоспермия. Утрата естественной эякуляции может приводить к расстройствам оргазма, развитию эректильной дисфункции, сопровождается психосоциальной дезадаптацией и невозможностью деторождения естественным образом [3]. Помимо риска кровотечения и развития других интра- и послеоперационных осложнений утрата возможности естественной эякуляции остается основной причиной отказа пациентов от выполнения операции, несмотря на наличие у них показаний к ее выполнению [26].

Цель исследования — изучить характер нарушений семяизвержения у больных ГПЖ после оперативного лечения. В нашей работе мы не ставили целью сравнить влияние на семяизвержение различных методик и техник оперативного лечения больных ГПЖ. Нами выбраны наиболее широко применяемые в ежедневной урологической практике операции и оценены наличие и развитие нарушений эякуляторной дисфункции у одних и тех же больных до и после операции. Мы хотим подчеркнуть, что определяли возникавшие нарушения у тех же пациентов, у которых мы оценивали эякуляторную функцию до операции.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование эякуляторной функции 224 сексуально активных мужчин в возрасте от 49 до 84 лет с

симптомам нарушенного мочеиспускания (СНМ) при ГПЖ (СНМ/ГПЖ) до и после оперативного лечения. В исследование не включались пациенты с гистологическими признаками рака простаты, с камнями в мочевом пузыре, со стриктурой уретры или рубцовой деформацией шейки мочевого пузыря, а также пациенты с тяжелой формой эректильной дисфункции (ЭД) и пациенты, не живущие половой жизнью. Критериями включения в исследование были больные с СНМ средней или тяжелой степени тяжести, обусловленной ГПЖ; наличие регулярной половой жизни; интеллектуальный уровень и образование, достаточные для понимания сексуальной дисфункции, согласие больных принять участие в исследовании и решение Этического комитета Сеченовского Университета (протокол решения Этического комитета № 01-21 от 22.01.2021).

За период с 2018 по 2021 г. 72 больным была выполнена эндоскопическая тулиевая лазерная энуклеация гиперплазии простаты (ThuLep), 136 больным — моно- и биполярная трансуретральная резекция (ТУР) простаты и 16 больным — открытая чреспузырная аденомэктомия (АЭ).

Оперативное лечение проводилось сертифицированными урологами, имеющими большой опыт оперативных вмешательств. Эндоскопическая тулиевая лазерная энуклеация гиперплазии простаты и традиционная ТУР простаты не носили эякуляторно-сберегающего характера.

Всем пациентам на предоперационном и послеоперационном этапах выполнено традиционное обследование больного с СНМ/ГПЖ: определялся балл по шкале IPSS; проводились урофлоуметрия с определением максимальной скорости потока мочи (Q_{max}), анализ крови на общий простатоспецифический антиген (PSA), общий анализ мочи; выполнялись трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и определение объема остаточной мочи, эректильная функция оценивалась с помощью анкеты МИЭФ-5. Оценка функции семяизвержения проводилась путем анкетирования по шкале оценки семяизвержения — Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ-EjD) в предоперационном этапе и в сроки через 3 и 6 мес. после оперативного лечения. Для диагностики раннего семяизвержения применяли анкетирование по опроснику КриПС (критерии преждевременного семяизвержения, Н.Д. Ахвледиани, 2008). С целью дифференциальной диагностики ретроградного семяизвержения и анэякуляции больным через 3 мес. после оперативного лечения проводили анализ посторгазменной мочи на наличие и количество сперматозоидов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели,

имевшие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей).

Результаты. *Нарушения семяизвержения до оперативного лечения по поводу ГПЖ.* Различные нарушения семяизвержения выявлены у 61,6% исследуемых мужчин. У одного пациента могло быть сочетание нескольких нарушений: 108 (48,2%) опрошенных отметили уменьшение объема эякулята, 106 (47,3%) – снижение интенсивности (скорости) семяизвержения. В 16,1% (36) наблюдений было выявлено приобретенное преждевременное семяизвержение, 17% (38 человек) сообщили о боли/дискомфоре при семяизвержении, 11,6% (26 человек) указали на задержку эякуляции (ЗЭ) во время полового акта (вопрос № 5 MSHQ-EjD) (рис. 1). Пациентов с анэякуляцией исходно среди исследуемых не было. Раннее семяизвержение установлено анкетированием по опроснику КриПС, причем все пациенты указали на наличие периода половой жизни с нормальной продолжительностью коитуса. Болезненность/дискомфорт при семяизвержении чаще всего локализовались в области полового члена, промежности и нижней части живота. Выраженность болевых ощущений варьировалась от незначительного дискомфорта до изнуряющих болей, снижающих сексуальное удовлетворение половым актом.

Согласно ответам на вопросы анкеты IPSS, у 224 больных ГПЖ до оперативного лечения нарушения мочеиспускания умеренной и тяжелой степеней были выявлены у 86 (38,4%) и 138 (61,6%) респондентов соответственно. Средний балл по шкале IPSS составил 21,5 балл.

Нами выявлена статистически значимая связь между степенью тяжести СНМ по опроснику IPSS и уменьшением интенсивности эякуляции ($p=0,001$), а также уменьшением объема эякулята ($p<0,001$). Так, пациенты с тяжелыми СНМ (балл по шкале IPSS – 20–35) в 3,7 раза чаще отмечали уменьшение интенсивности эякуляции (95% ДИ: 1,663–8,602) и в 4 раза чаще уменьшение объема эякулята (95% ДИ: 1,764 – 9,154), чем пациенты с умеренными СНМ (IPSS 8-19) (табл. 1).

Рис. 1. Структура сексуальных нарушений у больных с СНМ/ГПЖ до оперативного лечения



На боль при семяизвержении также чаще жаловались мужчины с более выраженными СНМ – IPSS >20 ($p=0,026$). Шансы на наличие боли при эякуляции в группе больных с СНМ тяжелой степени были выше в 4,025 раза по сравнению с группой больных с СНМ умеренной степени, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,097–14,764).

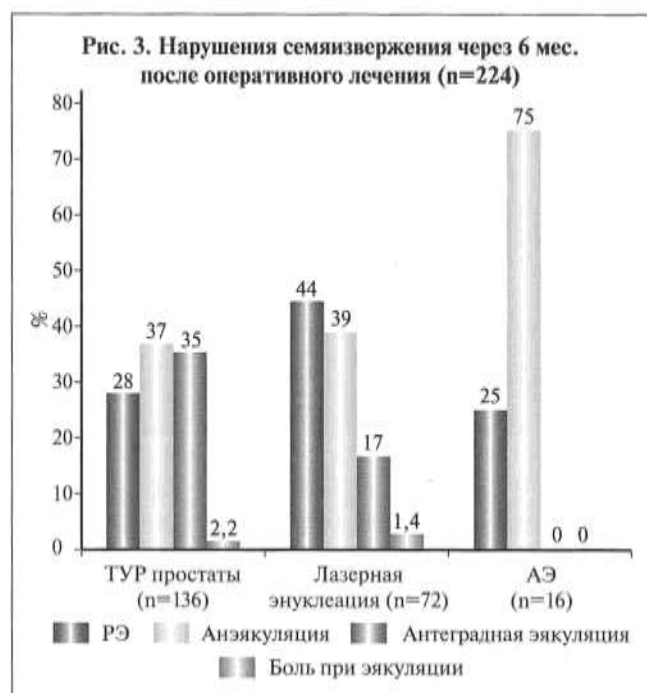
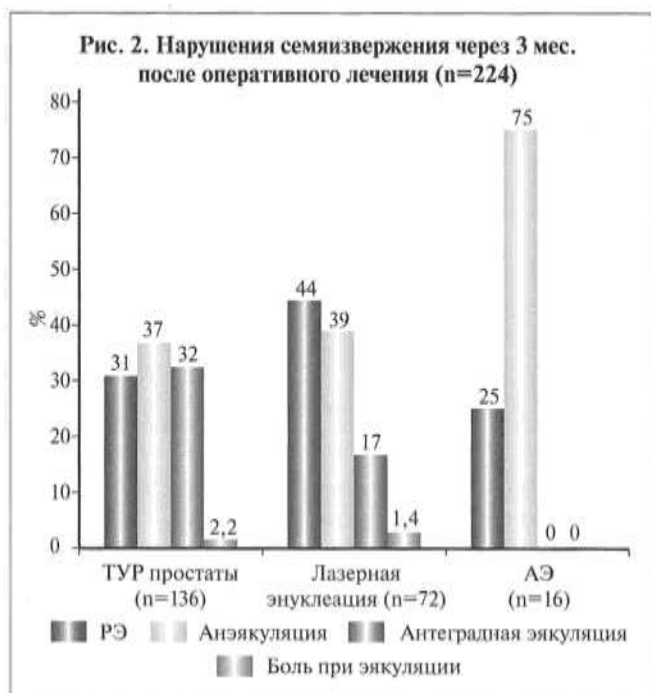
При анализе показателей «преждевременное семяизвержение» и «задержанное семяизвержение» в зависимости от показателя «тяжесть СНМ» нам не удалось выявить значимых различий ($p=0,124$, $p=0,557$ соответственно). Преждевременное семяизвержение среди обследованных встречалось почти с одинаковой частотой как у пациентов с умеренными СНМ, так и среди больных с тяжелыми СНМ (табл. 1).

Нарушения семяизвержения после оперативного лечения по поводу ГПЖ. Среди 224 больных через 3 мес. после оперативного лечения выявлены нарушения семяизвержения следующего характера: ретроградная эякуляция (РЭ) – у 78 (34,8%) и анэякуляция – у 90 (40,2%) больных. У остальных 56 (25%) больных после оперативного лечения антеградное семяизвержение было сохранено. Среди больных с сохраненным антеградным семяизвержением (56 человек) проводилось дополнительное анкетирование, которое показало снижение объема эякулята и снижение интенсивности семяизвержения у 46 (20,5%) и 36 (16,1%) больных соответственно. Также среди этих больных были те, кто отметил наличие боли при семяизвержении – 4 (1,8%) человека, больных с ранним семяизвержением и задержанной эякуляцией выявлено не было (рис. 2).

Таблица 1
Анализ группы «Нарушения семяизвержения» в зависимости от показателя «балл по шкале IPSS»

Показатели	Категории	СНМ(IPSS)		P
		умеренная степень СНМ	тяжелая степень СНМ	
Боль при эякуляции	Нет	80 (93,0)	106 (76,8)	0,026*
	Есть	6 (7,0)	32 (23,2)	
Интенсивность (скорость) эякуляции	Норм.	62 (72,1)	56 (40,6)	0,001*
	Снижена	24 (27,9)	82 (59,4)	
Объем эякулята	Норм.	62 (72,1)	54 (39,1)	< 0,001*
	Снижен	24 (27,9)	84 (60,9)	
ПЭ	Нет	78 (90,7)	110 (79,7)	0,124
	Есть	8 (9,3)	28 (20,3)	
ЗЭ	Нет	74 (86,0)	124 (89,9)	0,557
	Есть	12 (14,0)	14 (10,1)	

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).



При оценке функции семяизвержения через 6 мес. в группе ТУР простаты РЭ была установлена у 38 (27,9%) больных, анэякуляция сохранялась также у 50 (36,8%) больных, а антеградное семяизвержение отметили 48 (35,3%) человек. Таким образом, у четырех больных в группе ТУР простаты наблюдалось восстановление антеградного семяизвержения. Среди больных, которым выполнялись ThuLep и открытая аденомэктомия (АЭ), различий в показателях через 3 и 6 мес. диагностировано не было (рис. 2 и 3).

Нами была проведена оценка зависимости вероятности возникновения нарушений семяизвержения от различных характеристик пациентов. Не было выявлено статистически значимых различий зависимости нарушений семяизвержения от возраста больных, оперированных по поводу ГПЖ. Проведена оценка вероятности развития нарушений семяизвержения (ретроградная эякуляция, анэякуляция) после оперативного лечения в зависимости от значения объема предстательной железы до оперативного лечения (табл. 2).

Были отмечены статистически значимые различия показателей «анэякуляция» и «антеградная эякуляция» в зависимости от показателя «объем простаты» ($p < 0,001$). Чем больше был объем простаты/удаленной аденоматозной ткани, тем больше была вероятность развития анэякуляции и отсутствия антеградного семяизвержения. При оценке

показателя «ретроградная эякуляция» в зависимости от показателя «объем простаты» не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,976$). Также при сравнении показателя «болезненное семяизвержение» в зависимости от показателя «объем простаты» не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,912$).

Нами был выполнен анализ показателя «нарушения эякуляции после операции» в зависимости от показателя «Qmax» (максимальной скорости потока мочи) до оперативного лечения (табл. 3).

Исходя из полученных данных, при анализе показателей «ретроградная эякуляция» и «анэякуляция» в зависимости от показателя «Qmax» до оперативного вмешательства нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,007$, $p = 0,008$ соответственно). При оценке показателя «антеградная эякуляция» в зависимости от показателя «Qmax» не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,954$).

Обсуждение. В научной литературе приводятся различные данные о распространенности нарушений семяизвержения у мужчин, оперированных по поводу ГПЖ. Нарушения семяизвержения лучше всего изучены после ТУР простаты, которая до сих пор остается «золотым» стандартом лечения ГПЖ. Частота развития ретроградной эякуляции после ТУР простаты, по данным анализа 30 исследований, была равна

Таблица 2

Анализ показателя «нарушения семяизвержения» после операции в зависимости от объема простаты

Показатели	Категории	Объем простаты, см. куб			P
		Me	Q1 – Q3	N	
Ретроградная эякуляция	Нет	68	55 – 80	146	0,976
	Есть	70	54 – 80	78	
Анэякуляция	Нет	65	54 – 76	134	< 0,001*
	Есть	75	65 – 100	90	
Антеградная эякуляция	нет	71	60 – 88	168	< 0,001*
	Есть	59	46 – 68	56	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 3

Анализ показателя «Нарушения эякуляции после операции» в зависимости от «Q max» до операции

Показатели	Категории	Q _{max} , мл/сек			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
Ретроградная эякуляция	Нет	9	8 – 10	146	0,007*
	Есть	8	7 – 9	78	
Анеякуляция	Нет	8	7 – 10	134	0,008*
	Есть	9	8 – 11	90	
Антеградная эякуляция	нет	9	7 – 10	168	0,954
	Есть	9	7 – 10	56	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

66,1% [10]. В нескольких исследованиях проводилась сравнительная оценка влияния биполярной и монополярной ТУР предстательной железы на эякуляторную функцию. Во всех этих исследованиях подтверждено отсутствие статистически значимой разницы по влиянию на процесс семяизвержения между монополярной и биполярной ТУР [13–15]. В других исследованиях ТУР простаты сравнивали с активным наблюдением, в каких-то работах проводилась оценка влияния объема резецированной ткани простаты и типа петли (электрода) на частоту нарушений семяизвержения. В то же время ни в одном исследовании не изучалась зависимость частоты эякуляторных нарушений от таких предоперационных данных, как возраст больных, скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии, объем остаточной мочи, объем предстательной железы или наличие хронического простатита.

В связи с тем что эндоскопическая лазерная энуклеация в последние годы занимает лидирующую позицию среди хирургических методов лечения ГПЖ и, по данным Европейской ассоциации урологов (EAU), является методом выбора при объеме предстательной железы более 80 см³, исследований, касающихся влияния гольмиевой и тулиевой лазерных энуклеаций на функцию семяизвержения и эректильную функцию стало больше. Согласно результатам большинства сравнительных исследований, частота эякуляторных нарушений после лазерной энуклеации сопоставима с ТУР предстательной железы [12, 16]. Мы не нашли работ, в которых проводилось бы изучение состояния функции семяизвержения после открытой аденомэктомии. Всего в одном проспективном исследовании оценивалась удовлетворенность сексуальной функцией до и после аденомэктомии, но семяизвержение отдельно не оценивалось ни в одном из исследований [11].

Заключение. У больных ГПЖ до оперативного лечения встречались такие нарушения семяизвержения, как уменьшение объема эякулята – 48,2%, снижение интенсивности эякуляции – 47,3%, болезненное семяизвержение – 17%, раннее семяизвержение – 16,1% и задержка эякуляции – 11,6%. На данном этапе выявлена значимая связь между жалобами на уменьшение объема семенной жидкости и жалобами на снижение интенсивности (скорости) семяизвержения. Кроме этого статистически значимая связь была выявлена между степенью тяжести СНМ, уменьшением интенсивности эякуляции и уменьшением объема эякулята. Так, например, пациенты с тяжелыми СНМ (балл по шкале IPSS – 20–35) в 3,7 раза чаще отмечали уменьшение интенсивности эякуляции и в 4 раза чаще уменьшение объема эякулята, чем пациенты с умеренными СНМ (IPSS

8–19). На боль при семяизвержении также чаще жаловались мужчины с более выраженными СНМ.

У тех же больных после оперативного лечения преобладали ретроградная эякуляция – 34,8% (78) и анеякуляция – 40,2% (90). Всего у четверти (56 человек) больных антеградное семяизвержение было сохранено. Наличие боли при семяизвержении отметили 4 (1,8%) больных, тогда как до оперативного лечения на боль при эякуляции жаловались 38 (17%) человек. Основными факторами, влияющими на развитие нарушений семяизвержения после операции, были объем предстательной железы, наличие хронического воспаления в простате и снижение скорости мочеиспускания до оперативного лечения, в то время как возраст больного и дооперационная степень тяжести СНМ не оказывали существенного влияния на частоту и структуру нарушений семяизвержения. Анеякуляция прогнозировалась при значении объема предстательной железы выше 89 см³ или равном ей. Интересно, что прогнозировать сохранение антеградного семяизвержения после оперативного лечения было возможно лишь при значении объема предстательной железы меньше 68 см³.

Была выявлена статистически значимая зависимость ретроградной эякуляции и анеякуляции от скорости мочеиспускания ($p = 0,007$, $p = 0,008$ соответственно). Ретроградная эякуляция после оперативного лечения прогнозировалась при значении Q_{max} ниже 8,8 мл/с. Анеякуляция прогнозировалась при значении Q_{max} выше 10 мл/с или равном ей.

Нарушения семяизвержения: ретроградная эякуляция, анеякуляция, болезненное и раннее семяизвержение у больных после различных наиболее широко применяемых методов оперативного вмешательства при аденоме/ГПЖ: трансуретральной аденомэктомии, лазерной и электрохирургической энуклеации и открытых операций, представляют значимые проблемы. Зачастую больные, особенно молодого возраста, для которых сохранение антеградной эякуляции является важным, отказываются от операции, направленной на восстановление нарушенного мочеиспускания. Поиск методов сохранения эякуляторной функции при оперативном лечении больных гиперплазией/аденомой простаты, применение малоинвазивных технологий: Urolift, Rezum, iTUND у больных, заинтересованных в сохранении эякуляторной функции, является перспективным направлением развития в урологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A., 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;64:118–

- 40.
2. Mebust W.K. et al. 1989; Briganti A. et al. 2006; Meng F. 2007 et al. Donovan J.L. et al. 2010; Marra G. et al. 2016.
3. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:822–830.
4. Briganti A., Naspro R., Gallina A., Salonia A., Vavassori I., Hurler R., Montorsi F. Impact on Sexual Function of Holmium Laser Enucleation Versus Transurethral Resection of the Prostate: Results of a Prospective, 2-Center, Randomized Trial. *J Urol*. 2006;175(5):1817–1821. Doi: 10.1016/s0022-5347(05)00983-3.
5. Yee C.L., Pal R.P., Batchelder A., Khan M.A. Risk of erectile dysfunction and retrograde ejaculation associated with thulium laser vaporization of the prostate for bladder outflow obstruction: a retrospective study. *Urol Int*. 2012; 88(2):165–69. Doi: 10.1159/000333046.
6. Saredi G., Pacchetti A., Pirola G.M., Martorana E., Berti L., Scropio F.I., Marconi A.M. Impact of Thulium Laser Enucleation of the Prostate on Erectile, Ejaculatory and Urinary Functions. *Urol Int*. 2016;97(4):397–401. Doi: 10.1159/000446829. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27463971.
7. Carmignani L., Bozzini G., Macchi A. et al. Sexual outcome of patients undergoing thulium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl*. 2015;17:802–806.
8. Sturch P., Woo H.H., McNicholas T., Muir G. Ejaculatory dysfunction after treatment for lower urinary tract symptoms: retrograde ejaculation or retrograde thinking? *BJU Int*. 2015;115(2):186–187. Doi: 10.1111/bju.12868.
9. Bell J.R., Laborde E. Update on the sexual impact of treatment for benign prostatic hyperplasia. *Curr. Urol. Rep.* 2012; 13: 433–440.
10. Marra G., Sturch P., Oderda M. et al. Systematic review of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia surgical treatments on men's ejaculatory function: Time for a bespoke approach? *International Journal of Urology*. 2016;23(1):22–35.
11. Gacci M., Bartoletti R., Figlioli S., Sarti E., Eisner B., Boddì V., Rizzo M. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: A prospective study. *BJU Int*. 2003;91:196–200.
12. Briganti A., Naspro R., Gallina A., Salonia A., Vavassori I., Hurler R., Montorsi F. Impact on Sexual Function of Holmium Laser Enucleation Versus Transurethral Resection of the Prostate: Results of a Prospective, 2-Center, Randomized Trial. *J Urol*. 2006;175(5):1817–1821. Doi:10.1016/s0022-5347(05)00983-3.
13. El-Assmy A., ElShal A.M., Mekawy R., El-Kappany H., Ibrahim E.H.I. Erectile and ejaculatory functions changes following bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(9):1569–1576. Doi: 10.1007/s11255-018-1950-6. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30083842.
14. Chen Q., Zhang L., Fan Q.L., Zhou J., Peng Y.B., Wang Z. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. *BJU Int*. 2010;106:1339–1343.
15. Tefekli A., Musluoglu A.Y., Baykal M., Binbay M., Tas A., Altunrende F. A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: a prospective, randomized comparison. *J. Urol*. 2005;174:1339–1343.
16. Friebe R.W., Lin H.C., Hinch P.P., Berardinelli F., Canfield S.E., Wang R. The impact of minimally invasive surgeries for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia on male sexual function: a systematic review. *Asian J Androl*. 2010;12(4):500–08. Doi: 10.1038/aja.2010.33.
17. Lokeshwar S.D., Valancy D., Lima T.F.N. et al. A Systematic Review of Reported Ejaculatory Dysfunction in Clinical Trials Evaluating Minimally Invasive Treatment Modalities for BPH. *Current Urology Reports*. 2020;21:12.
18. McVary K.T., Rogers T., Mahon J., Gupta N.K. Is sexual function better preserved after water vapor thermal therapy or medical therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia? *J Sex Med*. 2018;15(12):1728–1738.
19. McVary K.T., Gange S.N., Gittelman M.C., et al. Erectile and ejaculatory function preserved with convective water vapor energy treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: randomized controlled study. *J Sex Med*. 2016;13(6): 924–933.
20. Dixon C., Cedano E.R., Pacik D., Vit V., Varga G., Wagrell L., et al. Efficacy and safety of Rezūm system water vapor treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2015;86(5):1042–1047.
21. Plante M., Gilling P., Barber N., Bidair M., Anderson P., Sutton M., Aho T., Kramolowsky E., Thomas A., Cowan B., Kaufman R.P. Jr, Trainer A., Arther A., Badlani G., Desai M., Doumanian L., Te A.E., DeGuenther M., Roehrborn C. Symptom relief and anejaculation after aquablation or transurethral resection of the prostate: subgroup analysis from a blinded randomized trial. *BJU Int*. 2019;123(4):651–660. Doi: 10.1111/bju.14426.
22. Gilling P., Barber N., Bidair M. et al. WATER – a double-blind randomized controlled trial of Aquablation vs. transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.12.065>
23. Roehrborn C.G., Barkin J., Gange S.N., et al. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol*. 2017;24(3):8802–8813.
24. Shim S.R., Kanhai K.J., Ko Y.M., Kim J.H. Efficacy and safety of prostatic arterial embolization: systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Urol*. 2017;197(2):465–479. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.100>
25. Ray A.F., Powell J., Speakman M.J., Longford N.T., DasGupta R., Bryant T., Modi S., Dyer J., Harris M., Carolan-Rees G., Hacking N. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int*. 2018;122(2):270–282. <https://doi.org/10.1111/bju.14249>
26. Martov A.G., Andronov A.S., Dutov S.V., Baykov N.A. Ejaculatory-protective transurethral resection of the prostate. *Urologiya*. 2014;4:69–75. Russian (Мартов А.Г., Андронов А.С., Дутов С.В., Байков Н.А. Эякуляторно-протективная трансуретральная резекция предстательной железы. *Урология*. 2014; 4:69–75).

Поступила 08.08.2022

Принята в печать 26.12.2022

Received 08.08.2022

Accepted 26.12.2022

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

EJACULATORY DISORDERS AFTER SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

M.N. Rustamov^{1,2}, O.F. Galiullin², A.Z. Vinarov¹

¹Institute of Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²National Medical Research Center of Urology on Urology, Moscow, Russia; ³NUZ KB "RJD-Medicine", Kazan, Russia

Corresponding author: M.N. Rustamov – correspondence Ph.D. student at the Institute of Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: rustamovmaarif@gmail.com

Introduction. Ejaculation disorders occur in 62–75% of patients after surgical treatment for benign prostatic hyperplasia (BPH). Despite the development and widespread introduction into clinical practice of laser procedures, which have reduced the overall incidence of complications, the frequency of ejaculatory disorders is still high. This complication negatively affects the quality of life of patients.

Aim. To study the nature of ejaculation disorders in patients with BPH after surgical treatment. In this work, we did not compare the effect of various surgical methods and techniques in patients with BPH on ejaculation. At the same time, we selected the most widely used procedures in routine urological practice and assessed the presence and development of ejaculatory dysfunction prior to and after surgery. It should be emphasized that we determined the disorders that occurred in the same patients in whom ejaculatory function was evaluated prior to surgery.

Materials and methods. A prospective study of the ejaculatory function of 224 sexually active men aged 49 to 84 years with LUTS/BPH before and after surgical treatment was performed. From 2018 to 2021, thulium laser enucleation of prostatic hyperplasia (ThuLep) was done in 72 patients, conventional TURP in 136 patients, and 16 patients underwent open transvesical simple prostatectomy. Surgical treatment was carried out by certified urologists with extensive experience. ThuLep and conventional TURP were not ejaculatory-sparing. All patients underwent a standard examination for LUTS/BPH pre- and postoperatively, including IPSS score, uroflowmetry to determine the maximum urine flow rate (Q_{max}), PSA, urinalysis, transrectal ultrasound examination with a calculation of prostate volume, postvoid residual. The erectile function was assessed according to the IIEF-5 score. Ejaculation function was evaluated according to the Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ-EjD) preoperatively and at 3- and 6-months follow-up. For the diagnosis of premature

ejaculation, CriPS questionnaire was used. For the differential diagnosis of retrograde ejaculation and anejaculation after surgical treatment, patients underwent an analysis of post-orgasmic urine for the presence and quantity of spermatozoa.

Results. The average age of patients was 64 years. At baseline, various ejaculatory disorders were detected in 61.6% of cases. In 48.2% of patients ($n=108$) a decrease in the ejaculate volume was found, while 47.3% ($n=106$) noted a decrease in the intensity of ejaculation. In 15.2% of cases ($n=34$), acquired premature ejaculation was detected, and 17% ($n=38$) men reported pain or discomfort during ejaculation. In addition, 11.6% ($n=26$) had delayed ejaculation during intercourse. There were no patients with anejaculation at baseline. The average score on the IIEF-5 scale was 17.9, and on the IPSS scale 21.5 points.

Three months after surgical treatment, the following disorders of ejaculation were documented: retrograde ejaculation in 78 (34.8%), anejaculation in 90 (40.2%) patients. In the remaining 56 (25%) men, antegrade ejaculation was preserved. Among those with antegrade ejaculation, an additional survey was carried out, which showed a decrease in ejaculate volume and in the intensity of ejaculation in 46 (20.5%) and 36 (16.1%) cases, respectively. Pain during ejaculation was noted by 4 (1.8%) men, however, there was neither premature nor delayed ejaculation after surgical treatment.

Conclusion. In patients with BPH, the predominate types of ejaculation disorders before surgical treatment were as following: a decrease in ejaculate volume (48.2%), a decrease in the speed (intensity) of ejaculation (47.3%), painful ejaculation (17%), premature ejaculation (15.2%), and delayed ejaculation (11.6%). After surgical treatment, retrograde ejaculation (34.8%, $n=78$) and anejaculation (40.2%, $n=90$) prevailed.

Key words: *ejaculatory dysfunction, benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms*

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Rustamov M.N., Galiullin O.F., Vinarov A.Z. Ejaculatory disorders after surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. Urologiia. 2023;1:46–52. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.46-52>

Информация об авторах:

Рустамов М.Н. — заочный аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ «ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: rustamovmaarif@gmail.com. Orcid 0000-0003-4768-3841

Галиуллин О.Ф. — врач-сердечно-сосудистый хирург, главный врач ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Казань», Казань, Россия

Винаров А.З. — д.м.н. профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ «ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: avinarov@mail.ru

Author information:

Rustamov M.N. — correspondence Ph.D. student at the Institute of Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: rustamovmaarif@gmail.com. Orcid 0000-0003-4768-3841

Galiullin O.F. — cardiovascular surgeon, Chief of NUZ KB "RJD-Medicine", Kazan, Russia

Vinarov A.Z. — Ph.D., MD, professor at the Institute of Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; 2National Medical Research Center of Urology on Urology, Moscow, Russia; e-mail: avinarov@mail.ru



МОО «МУЖСКОЕ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ»
ПРОВОДИТ

XIX КОНГРЕСС «МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ»

26–28 апреля 2023 года

При поддержке:

Администрации Мэрии города Сочи
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова
Медицинского научно-образовательного центра МГУ
Российского общества урологов
Общественных медицинских организаций стран СНГ

Дорогие коллеги, друзья, дамы и господа!

Приглашаем Вас принять участие в очередном XIX конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием, который состоится 26–28 апреля 2023 года в городе Сочи.

В рамках научной программы конгресса планируется проведение симпозиумов, круглых столов, лекций, школ, дискуссий и других мероприятий. Планируется выступление экспертов мирового уровня, в том числе ученых из стран ближнего и дальнего зарубежья. Темы конгресса, по традиции посвящены диагностике, лечению и профилактике заболеваний мужских репродуктивных органов. Программа планируется весьма насыщенной и плодотворной, а специалисты обменяются опытом лечения заболеваний у мужчин и получат приятные впечатления о нашей встрече.



С дополнительной информацией можно ознакомиться на сайте Конгресса www.rusmh.com

Главный информационный спонсор Конгресса и официальный печатный орган МОО «Мужское и репродуктивное здоровье»
ГАЗЕТА «МОСКОВСКИЙ УРОЛОГ»

www.rusmh.org/gazeta-urolog; e-mail: mosurolog@bk.ru

А. И. Неймарк¹, А. В. Давыдов¹, Б. А. Неймарк¹, Н. А. Ноздрачев¹, М. А. Мельник¹,
И. В. Каблова¹, Д. В. Борисенко², С. Г. Тупякова¹, Ю. С. Ковалева³

СПЕРМОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ПРОСТАТЕКС У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

¹ Кафедра урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ России, Барнаул, Россия; ² урологическое отделение ЧУЗ КБ «РЖД Медицина», Барнаул, Россия;

³ Кафедра дерматовенерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ России, Барнаул, Россия

Автор для связи: Н. А. Ноздрачев — к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия; e-mail: nozdrachevuro@mail.ru

Цель исследования: изучение влияния терапии препаратом Простатекс на сперматогенез у пациентов с бесплодием, развившимся на фоне хронического абактериального простатита.

Материалы и методы. В исследование включены 60 мужчин с бесплодием в браке на фоне хронического абактериального простатита. Все пациенты получали терапию препаратом Простатекс (суппозитории ректальные) 10 мг по 1 суппозиторию 1 раз в сутки. Длительность курса лечения составила 30 дней. После приема препарата пациенты находились под наблюдением в течение 50 дней. Исследование проводилось в течение 80 дней в ходе 3 визитов: 1-й, 30-й и 80-й дни.

В ходе исследования доказано, что применение препарата Простатекс (суппозитории ректальные) 10 мг положительно влияет на основные показатели сперматогенеза, на субъективные и на объективные симптомы хронического абактериального простатита. Что позволило нам рекомендовать препарат Простатекс суппозитории ректальные больным хроническим абактериальным простатитом, сопровождающимся нарушениями сперматогенеза, по схеме: Простатекс (суппозитории ректальные) 10 мг по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Ключевые слова: Простатекс, хронический простатит, сперматогенез, спермопротективная терапия

Для цитирования: Неймарк А.И., Давыдов А.В., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А., Мельник М.А., Каблова И.В., Борисенко Д.В., Тупякова С.Г., Ковалева Ю.С. Спермопротективные свойства препарата Простатекс у пациентов с хроническим абактериальным простатитом. Урология. 2023;1:54–59

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.54-59>

Введение. В настоящее время количество бесплодных пар неуклонно увеличивается и в половине случаев обусловлено «мужским фактором» [1–7].

Немаловажный вклад в структуру отрицательного влияния на сперматогенез вносит хронический простатит [8, 9]. Заболеваемость хроническим простатитом как в России, так и в других странах сохраняется на высоком уровне. Это связано с широким распространением малоподвижного образа жизни, ухудшением экологической обстановки, бесконтрольным применением лекарственных препаратов, аллергизацией населения, вредными условиями труда [10].

Многообразие клинических проявлений болезни, наличие осложнений, влияющих на репродуктивное здоровье мужчины, сложность многих вопросов диагностики, а также не всегда удовлетворительные результаты лечения придают вопросам диагностики и лечения простатита все возрастающую социальную значимость [11].

Все это заставляет ученых искать новые препараты для лечения простатита и совершенствовать уже имеющиеся методы этиотропной и патогенетической терапии. В настоящее время при заболеваниях предстательной железы успешно применяются препараты биологического происхождения, выделенные из предстательной железы крупного рогатого скота. Было доказано, что эти препараты оказывают органотропное действие, то есть влияют на процессы дифференцировки в популяции клеток, из которых они выделены. Кроме того, они влияют на показатели гемостаза, усиливают синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител, улучшают микроциркуляцию

в пораженном органе, а также оказывают влияние на показатели эякулята [12, 15].

В настоящее время пептиды, выделенные из желез животных, рассматриваются как уникальный класс фармацевтических соединений, которые, с одной стороны, молекулярно сбалансированы между небольшими молекулами и белками, с другой — биохимически и терапевтически отличаются от тех и других.

Пептиды представляют собой селективные сигнальные молекулы, связывающиеся со специфическими рецепторами клеточной поверхности или ионными каналами, через которые они запускают различные внутриклеточные процессы, направленные на восстановление физиологических функций органов, к которым они имеют высокое сродство и тканеспецифичность.

Как внутренние сигнальные молекулы пептиды представляют собой возможность терапевтического вмешательства, являющегося в некоторых случаях заместительной терапией, восстанавливая или дополняя функции клеток, которые в связи с патологическим процессом недостаточны или отсутствуют.

Простатекс является ярким представителем данной группы препаратов. Активным веществом Простатекса является эндогенная субстанция (Простаты экстракт) — комплекс водорастворимых биологически активных пептидов, выделенных из предстательной железы ткани простаты крупного рогатого скота [13, 14].

Применение препарата способствует улучшению микроциркуляции в предстательной железе за счет снижения

тромбообразования, антиагрегантной активности, препятствия развитию тромбоза венул простаты, а также уменьшению болевого синдрома и дискомфорта, устранению дизурии и улучшению копулятивной функции. По данным лабораторных и инструментальных методов исследования, на фоне терапии Простатексом нормализуются параметры предстательной железы и эякулята.

Препарат производится в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики на современных производственных площадках, имеющих сертификат GMP. В настоящее время компания — производитель препарата Простатекс обладает самым современным оборудованием и мощностями производства, а также многолетней экспертизой в области пептидных препаратов в России.

Целью данного исследования явилось изучение влияния терапии препаратом Простатекс на сперматогенез у пациентов с бесплодием, развившимся на фоне хронического абактериального простатита.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 мужчин в возрасте 18–45 лет, находившихся на амбулаторном лечении с диагностированным бесплодием, развившимся на фоне хронического абактериального простатита (категория ППВ), с имеющимися патологическими изменениями в спермограмме (секреторно-токсическая форма бесплодия). Средний возраст участников исследования (медиана и интерквартильный размах) составил в опытной группе 34 года (от 19 до 42 лет). Обязательными условиями включения в исследование являлось отсутствие у пациентов признаков активного воспаления, патологической флоры при микроскопическом исследовании эякулята, секрета предстательной железы и отрицательный анализ на инфекции, передаваемые половым путем. А также пациенты, у которых были исключены все другие патологические процессы, влияющие на сперматогенез, кроме хронического простатита (категории ППВ). Ни один из пациентов, включенных в исследование, ранее не получал терапии препаратами на основе сампростата.

Все пациенты получали терапию препаратом Простатекс (суппозитории ректальные 10 мг) по 1 суппозиторию 1 раз в сутки. Длительность курса лечения составила 30 дней. После приема препарата пациенты находились под наблюдением в течение 50 дней. Исследование проводилось в течение 80 дней в ходе 3 визитов: 1-й, 30-й и 80-й дни. В процессе исследования выполнялся комплекс физикальных, инструментальных и клинико-лабораторных методов обследования. Изучался анамнез заболевания, производилась оценка симптомов хронического простатита с помощью общепринятых шкал.

В качестве параметров эффективности терапии были выбраны положительная динамика показателей эякулята, уменьшение объема предстательной железы по данным ТрУЗИ, оценка эффективности терапии врачом и пациентом. Влияние терапии на сперматогенез оценивалось с помощью стандартной спермограммы (ВОЗ, 2010).

Результаты исследований были обработаны общепринятыми методами. Проводился расчет числовых характеристик клинико-лабораторных показателей: среднего и его стандартной ошибки (для количественных нормально распределенных признаков); медианы и интерквартильных интервалов (для количественных показателей с отличным от нормального видом распределения); относительные частоты (для качественных данных). Оценка значимости различий средних значений в независимых выборках определялась с использованием *t*-критерия Стьюдента (для количественных признаков при нормальном распределении данных и равенстве дисперсий), непараметрических критериев Манна–Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова–Смирнова (для количественных показателей при распределении, отличным от нормального, или различных дисперсиях), относительных частот по критерию хи-квадрат с поправкой Йейтса (для качественных признаков). Разницу между средними значениями показателей считали значимой при $p < 0,05$.

Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, описывали средним значением (M) и средним квадратичным отклонением (s) в формате $M \pm s$. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих приблизительно нормального распределения, описывали медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили) (О. Ю. Реброва. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA).

Результаты. В ходе исследования клинически значимых отклонений показателей общего анализа крови, мочи, общего ПСА крови, секрета простаты не выявлено.

Для оценки терапевтического эффекта проводимой терапии среди других параметров использовались данные симптоматики, ультразвукового исследования и данные пальцевого ректального исследования предстательной железы (табл. 1).

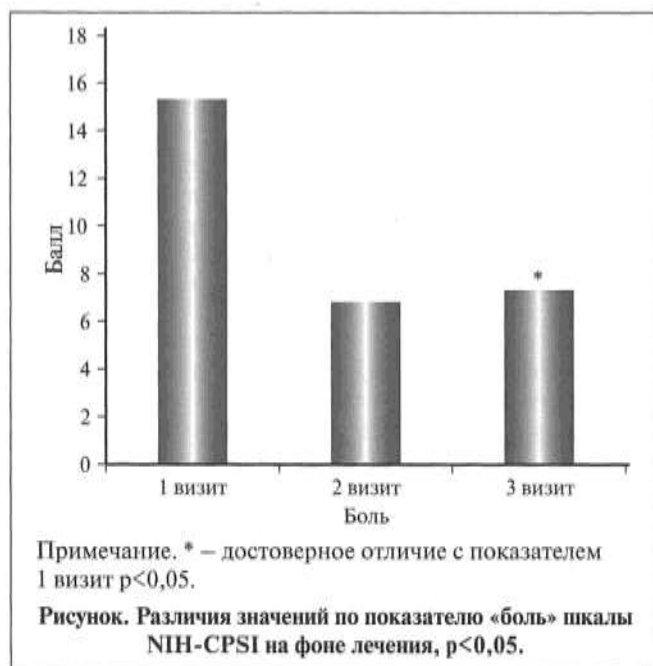
До лечения у пациентов 2-й группы боли различной локализации отмечались у всех пациентов. Ко 2-му визиту болевой синдром купирован у 50 пациентов. Через 90 дней от начала лечения болевой синдром сохранялся у 11 пациентов. Регресс симптомов со стороны половой функции ко 2-му визиту наблюдался у 6 пациентов, через 80 дней от начала лечения достигнутый результат сохранялся у всех пациентов. Мочеиспускание нормализовалось у всех пациентов через 30 дней лечения, и через 80 дней дизурия не отмечалась ни у одного пациента.

Динамика данных ПРИ у пациентов до и после лечения представлена в табл. 2.

На фоне проведенной терапии отмечена динамика пальпаторных изменений предстательной железы. Так, количество пациентов со сглаженностью срединной бороздки, свидетельствующей об отеке тканей простаты, к концу лечения уменьшилось на фоне приема препарата Простатекс на 16,7%. Значимо уменьшалось значение болезненности

Таблица 1
Частота выявления наиболее распространенных симптомов хронического абактериального простатита ($n=60$)

Симптомы ХАП	Визит 1		Визит 2		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сексуальные расстройства	19	31,7	6	10	6	10
Боли различной локализации	60	100	10	16,7	11	18,3
Дизурия	10	16,7	0	0	0	0



предстательной железы, к визиту 3 – более чем на 50%, количество пациентов у которых пальпировалась пастозная предстательная железа к концу исследования уменьшилось более чем в 8 раз (табл. 2).

Данные трансректального УЗИ простаты являлось одним из параметров эффективности, используемых для оценки терапевтического эффекта терапии и степени выраженности воспалительного процесса в предстательной железе. Величины объема простаты и поперечного размера семенных пузырьков у пациентов опытной группы представлены в табл. 3.

На фоне приема препарата Простатекс было достигнуто незначительное, но статистически достоверное снижение среднего значения объема предстательной железы

(на $11,40 \text{ см}^3$) ко 2-му визиту и сохранялось близко к достигнутому результату на 3-м визите. Данные изменения можно объяснить уменьшением или исчезновением отека ткани органа и нормализации микроциркуляции в предстательной железе (табл. 3).

Одним из объективных параметров оценки симптомов хронического простатита является шкала NIH-CPSI. При оценке выраженности симптомов хронического простатита и тазовых болей по шкале NIH-CPSI выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия по показателю «боль», которые в ходе лечения сохранялись близко к достигнутому уровню в отдаленном периоде (визит 3) (см. рисунок).

Немаловажную роль играет и оценка пациентом качества жизни. Динамика средних значений оценки пациентом качества жизни при анкетировании приведена в табл. 4.

У пациентов на фоне терапии выявлено достоверное снижение среднего значения оценки качества жизни от визита 1 к визиту 2 и 3 с 6,5 до 3,6 и 3,8 балла соответственно.

Основным параметром эффективности терапии послужило изменение показателей эякулята (табл. 5)

Среднее значение концентрации сперматозоидов в эякуляте до лечения было сниженным и составило 23 млн/мл. К 3-му визиту количество сперматозоидов значимо увеличилось ($31,2 \pm 1,5$). Аналогичные изменения произошли с подвижностью сперматозоидов (количество А+В увеличилось на 23%) и жизнеспособностью (15,1%). Количество патологических форм сперматозоидов к окончанию исследования уменьшилось на 24,3%. Данные изменения можно объяснить простатотропным и спермопротективным действиями препарата Простатекс.

Промежуточным (2-й визит) и окончательным результатами (3-й визит) лечения неудовлетворенных пациентов не было (табл. 6). Количество пациентов, отмечающих хороший и удовлетворительный результаты терапии, прогрессивно увеличивался к окончанию исследования.

Результаты изучения переносимости принимаемого препарата свидетельствуют, что переносимость на протяжении

Результаты пальцевого ректального исследования предстательной железы

Таблица 2

Показатели	Значения	Визит 1 (%)	Визит 2 (%)	Визит 3 (%)
Срединная бороздка	Определяется	48 (80)	54 (90)	58 (96,7)
	Сглажена	12 (20)	6 (10)	2 (3,3)
Консистенция	Эластическая	7 (11,7)	32 (53,3)	46 (76,6)
	Тугоэластическая	17 (28,3)	14 (23,3)	10 (16,7)
	Пастозна	36 (60)	14 (23,3)	4 (6,7)
Болезненность	Боли нет	0	40 (66,7)	56 (93,3)
	Умеренная	35 (58,3)	20 (33,3)	4 (6,7)
	Выраженная	0	0	0
Поверхность	Ровная	60 (100)	60 (100)	60 (100)
	Неровная	0	0	0
Границы	Четкие	60 (100)	60 (100)	60 (100)
	Нечеткие	0	0	0

Динамика значений объема простаты по данным ТРУЗИ

Таблица 3

	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Минимальный и максимальный объем простаты (см^3)	16,7–38,4	16,1–29,3	14,9–23,6
Средний объем простаты и стандартное отклонение (см^3)	29,65±6,46	18,25±6,34*	22,45±6,26*

* – достоверное отличие с показателем 1-й визит, $p < 0,05$.



Профессиональное лечение Мужское начало. Конец простатита

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению в рамках повышения профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Подробная информация находится в инструкции по применению лекарственного препарата.


ГЕРОФАРМ

ООО «ГЕРОФАРМ»,
191144, Россия, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11, лит. Б
Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс: (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

Таблица 4
Динамика средних значений оценки пациентом качества жизни

Число баллов	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Минимальное и максимальное значения	2–10	0–3	0–4
Среднее арифметическое и стандартное отклонения	6,5±2,3	3,6±1,2*	3,8±0,34*

* – достоверное отличие с показателем 1-й визит, $p < 0,05$.Таблица 5
Динамика средних показателей спермограммы

Показатель	Визит 1	Визит 3
Число эякулята (мл)	2,4±0,3	2,8±0,4
Концентрация сперматозоидов (млн/1 мл)	23±1,3	31,2±1,5*
Жизнеспособность (%)	52,4±2,4	66,5±2,5*
Подвижность (A+B) (%)	29,4±2,2	51,6±2,8*
Число патологических форм сперматозоидов (%)	62,5±3,3	38,2±3,2*

* – достоверное отличие с показателем 0 визит; $p < 0,05$.Таблица 6
Оценка эффективности терапии

Эффект	Визит 2		Визит 3	
	пациент	врач	пациент	врач
Хороший (%)	21 (35)	12 (20)	19 (31,7)	14 (23,3)
Удовлетворительный (%)	39 (65)	48 (80)	41 (68,3)	46 (76,7)
Неудовлетворительный	0	0	0	0

всего проводимого курса была хорошей. Нежелательных явлений, самостоятельно отмечаемых пациентами или диагностируемых объективно во время контрольных визитов, не наблюдалось. Отсутствовали случаи отмены употребления препарата.

Специальные исследования по оценке безопасности (физикальные исследования, клинические [анализ крови и мочи]) не выявляли клинически значимых отклонений от нормальных и исходных параметров после курса приема исследуемого препарата.

Обсуждение. Результаты исследования подтвердили имеющиеся данные об органотропном действии препарата Простатекс, его влияния на сперматогенез посредством улучшения функции предстательной железы, что позволяет ставить данный препарат в один ряд с изученными ранее биологически активными пептидами.

Заключение. Хронический абактериальный простатит отрицательно влияет на сперматогенез. Применение препарата Простатекс суппозитории в качестве монотерапии у больных хроническим абактериальным простатитом, сопровождающимся нарушениями сперматогенеза, способно увеличить число сперматозоидов, подвижность сперматозоидов и их жизнеспособность. А также уменьшить число патологических форм сперматозоидов. Данные изменения можно объяснить простатотропным и спермопротективным действиями препарата Простатекс. Одновременно с этим происходит уменьшение симптомов хронического простатита.

В ходе наблюдения ни один из пациентов не отметил нежелательных явлений и аллергических реакций, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Простатекс суппозитории ректальные больным хроническим абактериальным простатитом, сопровождающимся нарушениями сперматогенеза. Нами рекомендована схема терапии: Простатекс суппозитории ректальные 10 мг по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течение 30 дней.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Felberbaum R.K., Diedrich K.T. Rationale therapie bei unterfulitem Kinderwunsch aus gynecologischer Sicht. Focus MUL. 1998;15:232–236.
2. Tiktinsky O.L., Mikhailichenko V.V. Andrology. St. Petersburg, 1999. 132 p. Russian (Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб., 1999. 132 с.).
3. Ter-Avanesov G.V., Nazarenko T.A., Kulakov V.I. Male fertility in the XXI century. Andrology and genital surgery. 2000;1:32. Russian (Тер-Аванесов Г.В., Назаренко Т.А., Кулаков В.И. Фертильность мужчин в XXI веке. Андрология и генитальная хирургия. 2000;1:32).
4. Alyaev Yu.G., Alyonov S.N., Kulakov E.V. Stress and infertility: psychological aspects of infertility. Materials of the IV All-Russian Congress «Men's Health». Moscow, 2008. p. 198. Russian (Аляев Ю.Г., Аленов С.Н., Кулаков Е.В. Стресс и infertility: психологические аспекты бесплодия. Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 198).
5. Levine H., Jorgensen N., Martino-Andrade A. et al. Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis. Hum. Reprod. Update. 2017;23:646–659. Doi: 10.1093/humupd/dmx022
6. EAU, Guidelines. 2021. URL: [www.http://uroweb.org/guidelines/](http://uroweb.org/guidelines/)
7. Tsukanov A.Yu., Satybalidin D.A. Personalized correction of micronutrient deficiency as a therapeutic tactic to improve the quality of ejaculate in idiopathic infertility. Urological reports. 2020;10(2):143–150. Russian (Цуканов А.Ю., Сатыбалдин Д.А. Персонализированная коррекция микронутриентного дефицита как лечебная тактика улучшения качества эякулята при идиопатическом бесплодии. Урологические ведомости. 2020;10(2):143–150).
8. Yatsenko O.K. The state of sexual health in men who have undergone prostatitis caused by urogenital infections. Scientific and practical conference

of urologists of Siberia: tez. dokl. Tomsk, 1998. P. 87–88. Russian (Яценко О.К. Состояние сексуального здоровья у мужчин, перенесших простатит, обусловленный урогенитальными инфекциями. Научно-практическая конференция урологов Сибири: тез. докл. Томск, 1998. С. 87–88).

9. Vinnik Yu.Yu., Beketov A.M. Treatment of chronic prostatitis with the help of physical factors. Materials of the IV All-Russian Congress «Men's Health». Moscow, 2008. p. 106. Russian (Винник Ю.Ю., Бекетов А.М. Лечение хронического простатита при помощи физических факторов. Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 106).
10. Bozhedomov V.A., Laurent O.B., Sukhoi G.T. Etiology and pathogenesis of male autoimmune infertility. Part 2. Andrology and genital surgery. 2001;1:78–87. Russian (Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 2. Андрология и генитальная хирургия. 2001;1:78–87).
11. Infertile marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment/ Edited by V.I. Kulakov. M.: GEOTAR-MEDIA, 2005. 616 p. Russian (Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению/ Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2005. 616 с.).
12. Tkachuk V.N., Al-Shukri S.H., Lotzan-Medvedev A.K. Evaluation of the effectiveness of Vitaprost in patients with chronic abacterial prostatitis. Urologia. 2006;2:71–75. Russian (Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лотцан-Медведев А.К. Оценка эффективности Витапроста у больных хроническим абактериальным простатитом. Урология. 2006;2:71–75).
13. Tkachuk V.N. Chronic prostatitis. M.: Medicine for everyone. 2006. 112 p. Russian (Ткачук В.Н. Хронический простатит. М.: Медицина для всех. 2006. 112 с.).
14. Al-Shukri S.H., Gorbachev A.G., Tkachuk V.N. Our experience of prostatilene application in urology. Urologia. 2003;6:32–36. Russian (Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Ткачук В.Н. Наш опыт применения простатилена в урологии. Урология. 2003;6:32–36).
15. Neymark A.I., Neymark B.A., Davydov A.V., Klepikova I.I., Nozdrachev N.A. Evaluation of the effectiveness of Vitaprost in patients with chronic abacterial prostatitis. Urologia. 2014;4:56–59. Russian (Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Давыдов А.В., Клепикова И.И., Ноздрачев Н.А. Оценка эффективности Витапроста у больных хроническим абактериальным простатитом. Урология. 2014;4:56–59).

Поступила 23.11.2022

Принята в печать 26.12.2022

Received 23.11.2022

Accepted 26.12.2022

Источник финансирования: Не указан.
Financing source: Not specified.

SPERMOPROTECTIVE PROPERTIES OF PROSTATEX IN PATIENTS WITH CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS

A.I. Neymark¹, A.V. Davydov¹, B.A. Neymark¹,
N.A. Nozdrachev¹, M.A. Mel'nik¹, I. V. Kablova¹, D.V. Borisenko²,
S.G. Tupyakova¹, Yu.S. Kovaleva³

¹Department of Urology and Andrology with a course of Specialized Surgery of Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; ²Department of Urology of NUZ KB «RJD-Medicine», Barnaul, Russia; ³Department of Dermatology and Venerology, Cosmetology and Immunology of Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia

Corresponding author: N.A. Nozdrachev – 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

Aim. To study the effect of Prostatex therapy on spermatogenesis in patients with infertility that developed due to chronic abacterial prostatitis.

Materials and methods. A total of 60 men with infertility in marriage and chronic abacterial prostatitis were included in the study. All patients received therapy with Prostatex rectal suppositories 10 mg 1 time per day. The duration of treatment was 30 days. After taking the drug, patients were observed for 50 days. The study was carried out for 80 days and included 3 visits at 1, 30 and 80 days.

The study showed that the use of Prostatex rectal suppositories 10 mg had a positive effect on the main indicators of spermatogenesis, as well as on the subjective and objective symptoms of chronic abacterial prostatitis. Based on these results, we recommend Prostatex rectal suppositories to patients with

chronic abacterial prostatitis, accompanied by impaired spermatogenesis, according to the scheme: 1 suppository 10 mg 1 time per day for 30 days.

Key words: Prostatex, chronic prostatitis, spermatogenesis, spermoprotective therapy

For citation: Neymark A.I., Davydov A.V., Neymark B.A., Nozdrachev N.A., Mel'nik M.A., Kablova I.V., Borisenko D.V., Tupyakova S.G., Kovaleva Yu.S. Spermoprotective properties of Prostatex in patients with chronic abacterial prostatitis. Urologia. 2023;1:54–59

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.1.54-59>

Информация об авторах:

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

Давыдов А.В. – д.м.н., профессор, профессор кафедр урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия; e-mail: andre1763@mail.ru

Неймарк Б.А. – д.м.н., профессор, профессор кафедр урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия; e-mail: urologagmu@mail.ru

Ноздрачев Н.А. – к.м.н., доцент кафедр урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия; e-mail: nozdrachevuro@mail.ru

Мельник М.А. – к.м.н., ассистент кафедр урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия; e-mail: urologagmu@mail.ru

Каблова И.В. – к.м.н., доцент кафедр урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия; e-mail: irina_kablova@mail.ru

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

Тупякова С.Г. – студент ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия; e-mail: urologagmu@mail.ru

Ковалева Ю.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия; e-mail: urologagmu@mail.ru

Author information:

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

Davydov A.V. – Ph.D., MD, professor, professor of 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: andre1763@mail.ru

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

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

Mel'nik M.A. – Ph.D., assistant at the Department of Urology and Andrology with a course of Specialized Surgery of FGBOU VO "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; e-mail: urologagmu@mail.ru

Kablova I.V. – Ph.D., associate professor at the Department of Urology and Andrology with a course of Specialized Surgery of FGBOU VO "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; e-mail: irina_kablova@mail.ru

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

Tupyakova S.G. – student at the FGBOU VO "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; e-mail: urologagmu@mail.ru

Kovaleva Yu.S. – Ph.D., MD, Professor, Head of the Department of Dermatology and Venerology, Cosmetology and Immunology of Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; e-mail: urologagmu@mail.ru

Ю. А. Хоченкова¹, Ю. С. Мачкова¹, Д. А. Хоченков^{1,2}, Т. А. Сидорова¹,
Э. Р. Сафарова³, Н. А. Бастрикова³, К. В. Коржова³

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ФЕРТИВЕЛЛ *IN VIVO*

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

² Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия; ³ ООО «ПептидПРО», Москва, Россия

Автор для связи: К. В. Коржова — к.б.н., менеджер по доклиническим исследованиям ООО «ПептидПРО», Москва, Россия; e-mail: k.korzhova@peptidpro.com

Цель. Целью данного исследования является изучение специфических механизмов действия препарата Фертивелл на мышиную модель репродуктивного старения, вызванного D-галактозой.

Материалы и методы. Мыши линии C57BL/6J были рандомизированы на четыре группы: интактные мыши (контрольная группа, Ctrl), группа мышей с индуцированным старением, получавших только D-галактозу (Gal); группа мышей, получавших D-галактозу с последующим введением препарата Фертивелл (PP); группа мышей, получавшая D-галактозу с последующим введением комбинации L-карнитина и ацетил-L-карнитина (LC). Репродуктивное старение вызывали ежедневным внутрибрюшинным введением D-галактозы в дозе 100 мг/кг в течение 8 нед. После окончания терапии у всех групп оценивали характеристики спермы, концентрацию тестостерона в крови, иммуногистохимические параметры, экспрессию специфических белков.

Результаты. Препарат Фертивелл оказывает выраженное терапевтическое действие на ткани семенников и сперматозоиды, восстанавливает уровень тестостерона до нормальных значений и, кроме того, показал себя более эффективным протектором в условиях оксидативного стресса в отношении репродуктивной системы по сравнению с широко используемыми при мужском бесплодии препаратами L-карнитина и ацетил-L-карнитина. Фертивелл в дозе 1 мг/кг восстанавливал количество подвижных сперматозоидов, статистически значимо повышая их до $67,4 \pm 3,1\%$, что сопоставимо с показателем интактной группы. Введение препарата Фертивелл восстанавливало активность митохондрий, что также выражается в повышении подвижности сперматозоидов. Кроме того, Фертивелл восстанавливает уровень АФК внутриклеточно до значений контрольной группы и снижает количество TUNEL+ клеток (с фрагментированным ДНК) до уровня интактного контроля. Таким образом, препарат на основе полипептидов семенников Фертивелл оказывает комплексное действие на репродуктивную функцию, приводя к изменению экспрессии генов, повышению синтеза белков, предотвращению повреждений ДНК в тканях семенников, повышению митохондриальной активности в тканях семенников и сперматозоидах семявыносящего канала, что приводит к последующему восстановлению функциональной активности семенников.

Ключевые слова: мужское бесплодие, оксидативный стресс, регуляторные пептиды, антиоксидантная терапия, Фертивелл

Для цитирования: Хоченкова Ю.А., Мачкова Ю.С., Хоченков Д.А., Сидорова Т.А., Сафарова Э.Р., Бастрикова Н.А., Коржова К.В. Исследование механизмов действия препарата Фертивелл *in vivo*. Урология. 2023;1:60–70

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.60-70>

Введение. Диагноз мужского бесплодия касается не только личной жизни, но и социальной и экономической сфер общества. Согласно последним данным, мужское бесплодие наравне с женским приводит к вынужденной бездетности супругов и демографическим проблемам [1]. Портфолио фармацевтических компаний не пополняется одобренными препаратами для лечения мужского бесплодия, тем не менее на сегодняшний день обнаружено 74 активных клинических испытания (clinicaltrials.gov), посвященных данному диагнозу, что подтверждает повышенное внимание к этой теме и неудовлетворенные потребности пациентов.

Большинство клинических исследований сосредоточено на антиоксидантных соединениях [2]. Окислительный стресс в сперме является одним из ключевых патогенетических механизмов, лежащих в основе идиопатического мужского бесплодия. Обнаружено большое число пусковых механизмов развития бесплодия, и многие из них приводят к дисбалансу активных форм кислорода (АФК), что в свою очередь приводит к нарушениям и изменениям сперма-

тогенеза. В частности, окислительный стресс приводит к повреждению ДНК, усилению перекисного окисления липидов мембран, нарушению регуляции антиоксидантной системы (например, активности супероксиддисмутазы [СОД]). Все упомянутые выше процессы с возрастом ускоряются [3].

Мужское бесплодие сильно коррелирует с возрастом [4], поэтому модели репродуктивного старения являются хорошим объектом для изучения терапевтического воздействия при мужской инфертильности. В частности, в данном исследовании использовалась модель старения с помощью D-галактозы [5]. У мышей, которым вводили D-галактозу, наблюдалось снижение активности СОД и повышенное перекисное окисление липидов [6]. Низкая концентрация СОД в свою очередь влияет на экспрессию специфических генов, ответственных за процесс сперматогенеза, приводит к снижению общего числа сперматозоидов и, в частности, к увеличению числа неподвижных и аномальных сперматозоидов.

Несмотря на то что на сегодняшний день уже появились данные о роли регуляторных пептидов в процессах сперматогенеза, терапевтический потенциал пептидов при мужском бесплодии все еще остается малоизученным [7]. Сперматогенез является сложноорганизованным процессом, который проходит через такие стадии, как митоз, мейоз, клеточное дифференцирование, и требует четкой координации всех звеньев механизма. Данную роль выполняют эндогенные регуляторные пептиды, локально высвобождаемые в семенниках в результате протеолиза и формирующие пул для поддержания последовательного процесса сперматогенеза. В недавних исследованиях описана важная роль регуляторных пептидов, полученных клетками Сертоли из некоторых структурных белков мембраны семенного канальца (например, ингибина, ламинина, коллагена), в процессах клеточной дифференцировки от сперматогоний к сперматозоидам и движения зародышевых клеток вдоль клеток Сертоли, а также участие пептидов в перекрестных взаимодействиях между базальной мембраной и семенным эпителием [9] и в модуляции гемато-тестикулярного барьера (ГТБ) [10] — весь пептидный пул в совокупности создает правильные условия для полноценного процесса сперматогенеза.

Не следует забывать об антиоксидантных свойствах регуляторных пептидов семенников. Пептиды не только повышают устойчивость клеток к окислительному стрессу [11], но и ускоряют восстановление после АФК-индуцированного повреждения [12]. Антиоксидантная терапия рекомендована для медикаментозного лечения мужского бесплодия, поэтому данный механизм действия лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов семенников может иметь решающее значение для восстановления мужской фертильности [13].

Препарат Фертивелл, пептидный комплекс на основе полипептидов семенников крупного рогатого скота, в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировал клинический потенциал для лечения мужского бесплодия за счет повышения количества сперматозоидов, улучшения их подвижности и восстановления количества морфологически нормальных форм у мужчин с нарушениями сперматогенеза [14]. Целью данного исследования является изучение специфических механизмов действия препарата Фертивелл на мышиную модель репродуктивного старения, вызванного D-галактозой.

В качестве стандарта лечения была выбрана комбинация L-карнитина и ацетил-L-карнитина. Данные соединения являются метаболическим средством в комплексной терапии мужского бесплодия [13]. Высокая концентрация L-карнитина и ацетил-L-карнитина наблюдается в придатках семенников и играет решающую роль в метаболизме и созревании сперматозоидов — комплекс влияет на подвижность сперматозоидов и проявляет выраженный антиоксидантный эффект [15]. Таким образом, сравнение с L-карнитином и ацетил-L-карнитином дает возможность оценить антиоксидантные свойства и выявить другие эффекты препарата Фертивелл.

Материалы и методы

Реагенты

В исследовании были использованы реактивы: LIVE/DEAD Viability Kit, Mitotracker Green, CellRox Deep Red (Invitrogen), Sigma ДМСО, L-карнитин, ацетил-L-карнитин гидрохлорид (Abcam), D-галактоза (Sigma).

Дизайн исследования

Самцы мышей линии C57BL/6J в возрасте 5–6 нед. были получены из питомника «Пушино» Института биоорганической химии им. Шенякина–Овчинникова РАН. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с европейскими и российскими национальными руководствами по проведению экспериментов на животных и были одобрены Локальным комитетом по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», регистрационный номер 04Р–072021.

После акклиматизации в течение 1 нед. мышей линии C57BL/6J рандомизировали на четыре группы (по 20 мышей в каждой, *рис. 1*): интактная группа (Ctrl), контрольная группа, получавшая D-галактозу (Gal); группа, получавшая D-галактозу и Фертивелл (PP); группа, получавшая D-галактозу и комбинацию L-карнитина и ацетил-L-карнитина (LC). Репродуктивное старение вызывали в трех группах внутрибрюшинным (в/б) введением D-галактозы ежедневно в дозе 100 мг/кг в течение 8 нед. [16]. Группа интактных мышей (Ctrl) получала физиологический раствор внутрибрюшинно по 0,2 мл ежедневно на протяжении всего эксперимента. После завершения введения D-галактозы (день 56) мышам ежедневно внутрибрюшинно вводили либо Фертивелл в дозе 1 мг/кг (PP), либо смесь L-карнитина 400 мг/кг с ацетил-L-карнитином 200 мг/кг (LC), либо физиологический раствор (Gal) в течение 5 нед. По завершении введения соединений мышей подвергали эвтаназии через 1, 10, 20, 30 дней после окончания терапии (временные точки — TP) и получали образцы спермы для оценки подвижности и качества, а образцы семенников готовили для определения мРНК и иммуногистохимического (ИГХ) анализа.

Параметры спермы

Сперматозоиды собирали из семявыносящего протока мышей и суспендировали в среде Ham's F10 (Invitrogen). Для определения процента подвижности среду для сперматозоидов разбавляли до 10^6 /мл средой Ham's F10 и подсчитывали в камере Маклера с сеткой для подсчета сперматозоидов (Sefi Medical). Для определения подвижности сперматозоидов в двух повторах анализировали не менее 200 сперматозоидов (как подвижных, так и неподвижных).

Для анализа митохондриальной активности образцы сперматозоидов окрашивали Mitotracker Green (10 мг/мл) (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США); CellRox DeepRed (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США), DAPI (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США) использовали для окрашивания ядер. Анализ окрашивания проводили с помощью проточной цитометрии (Novocyte 2000R, Agilent, США) и конфокальной микроскопии (INCell Analyzer 6000, GE Healthcare).

Анализ содержания тестостерона в образцах

Образцы крови мышей собирали в пробирки с активатором свертывания для получения сыворотки BD Vacutainer® Plus Serum (BD, США) на 1-е, 10-е, 20-е, 30-е сутки (см. раздел 2.2. Дизайн эксперимента). Полученную кровь в пробирках инкубировали при комнатной температуре 30 мин, затем центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Сразу после центрифугирования сыворотку отделяли от ступки и осветляли при 10000 g на центрифуге (Eppendorf, Германия). В лунки 96-луночного планшета в двух повторах вносили по 25 мкл калибровочных образцов и контрольной сыворотки. Остальные лунки заполняли в двух повторах по 25 мкл исследуемых образцов сыворотки. Во все лунки добавляли по 100 мкл конъюгата. Планшет запечатывали пленкой для герметизации планшета и инкубировали в



течение 60 мин при +37°C и постоянном встряхивании на шейкере-инкубаторе при 600 об/мин. По окончании инкубации содержимое лунок удаляли и лунки 5 раз промывали 250 мкл промывочного раствора. Затем во все лунки вносили по 100 мкл раствора тетраметилбензидинового субстрата и инкубировали планшет в темноте при комнатной температуре (+18...+25°C) в течение 20 мин. Стоп-реагент по 100 мкл добавляли во все лунки с той же скоростью и в той же последовательности, что и раствор тетраметилбензидинового субстрата, при этом содержимое окрашивалось в ярко-желтый цвет. Оптическую плотность лунок планшета измеряли на фотометре Multiscan FC при 450 нм (Thermo Scientific, Китай).

Выделение мРНК и ПЦР в реальном времени

По экспрессии мРНК можно оценить присутствие белка (или его отсутствие), участвующего на том или ином этапе сперматогенеза. На основании поиска литературных данных были отобраны гены, белки которых принимают участие в ключевых процессах развития и созревания сперматозоидов. Был произведен подбор праймеров и определена экспрессия мРНК методом ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) для определения активности генов. РНК выделяли с помощью мини-набора RNeasy plus (Qiagen), позволяющего отделить геномную ДНК с помощью разделительных колонок. Гомогенизацию тканей проводили с использованием системы TissueLyser LT (Qiagen). Образцы РНК хранили при температуре -80°C; эксперимент был смоделирован таким образом, чтобы исключить несколько циклов замораживания-оттаивания материала при работе.

Дизайн праймеров был выполнен с использованием онлайн-сервисов и баз данных. Последовательности мРНК для дизайна праймеров были выбраны с использованием базы данных геномного браузера Ensembl. Затем нуклеотиды, расположенные на границе экзона, были вручную сконструированы (по возможности для мишеней), чтобы минимизировать риски обнаружения сигнала от остаточных количеств геномной ДНК. Формирование вторичных структур проверяли с помощью сервиса OligoAnalyzer Tool; специфичность систем праймеров определяли с помощью сервиса PrimerBlast.

Стадирование ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора OneTube RT-PCR SYBR (Евроген, Россия), позволяющего проводить реакцию обратной транскрипции и амплификацию в одной пробирке (что повышает чувствительность реакции). Каждый анализ включал выполнение контроля обратной транскрипции и

отрицательного контроля реагентов в дополнение к целевым образцам в двух повторах.

Иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание образцов семенников

Определение экспрессии маркеров приводили при помощи ИГХ-окрашивания на образцах семенников мышей, зафиксированных формалином и заключенных в парафин. Образцы семенников обрабатывали в ксилоле и спирте для удаления парафина и проводили демаскировку антигенов при помощи нагрева на водяной бане Biosan WB-4MS в цитратном буфере с pH=6 в течение 20 мин при 97°C.

После проведения демаскировки наносили на образцы Peroxidase blocking solution (Abcam) и инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Затем промывали образцы в PBS (фосфатно-солевом буфере) в течение 5 мин, наносили на образец Protein blocking solution (Abcam) и инкубировали 15 мин при комнатной температуре. После инкубации наносили на образцы исследуемые антитела к человеческим p53, Bcl-2, pH2AX (Ser139), PDGFRα, PCNA в разведении 1:50–1:100 и инкубировали в течение 18–20 ч при 4°C.

После инкубации образцы промывали в PBS 2 раза, наносили вторичные антитела, конъюгированные с HRP (пероксидазой хрена) и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Далее на образцы наносили 2–3 капли раствора диаминобензидина (Abcam, ab64238) и инкубировали 5 мин при комнатной температуре. Затем срезы подкрашивали гематоксилином Майера и заключали под покровное стекло. Окрашенные клетки подсчитывали в 10 полях микроскопа при увеличении ×200 с использованием микроскопа Nikon Eclipse 80i с Ds-Fi1 (Nikon, Япония).

Статистический анализ

Данные, полученные в результате подсчета, статистически обрабатывали с помощью компьютерной программы Graph Pad Prism 8.2.1. Определяли среднее значение и стандартное отклонение. Для статистической обработки с целью оценки достоверности различий средних значений между группами использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Результаты

Определение активности сперматозоидов

Восемьдесят самцов в возрасте 6–7 нед. были разделены на четыре группы для индукции репродуктивного старения и последующей терапии (рис. 1, раздел 2.2. «Дизайн исследования»). После завершения терапии мышей подвергали эвтаназии на 1-й, 10-й, 20-й, 30-й день и получали образцы спермы, крови и семенников.

Согласно полученным результатам, у мышей интактной группы (группа Ctrl) количество подвижных сперматозоидов составляет 71,6±2,8%, что соответствует норме для мышей линии C57Bl/6J. D-галактоза вызывала снижение количества подвижных сперматозоидов до 24,2±1,6% в день TP1, т.е. через 30 дней после окончания формирования модели старения (группа Gal). В дальнейшем происходит постепенное увеличение числа подвижных сперматозоидов, которое достигает 37,6±1,9% в день TP30.

Фертивелл (группа PP) в дозе 1 мг/кг статистически значимо увеличивал число подвижных сперматозоидов до 34,7±2,4% по сравнению с группой LC – 28,6±2,9% (p<0,05) в день TP1 после окончания введения. К TP30 число подвижных сперматозоидов в группе PP увеличива-

ДОЛГОЖДАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ



ДЛЯ ДОЛГОЖДАННОГО РЕЗУЛЬТАТА



**ФЕРТИВЕЛЛ® — ПЕРВЫЙ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СТАНДАРТУ GCP* ПОКАЗАЛИ:

3-х кратный рост концентрации
сперматозоидов

Рост морфологически нормальных
форм в 2.6 раза

2-х кратный рост абсолютного количества
прогрессивно-подвижных форм

ИНЪЕКЦИИ 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ. ПОЛНЫЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ



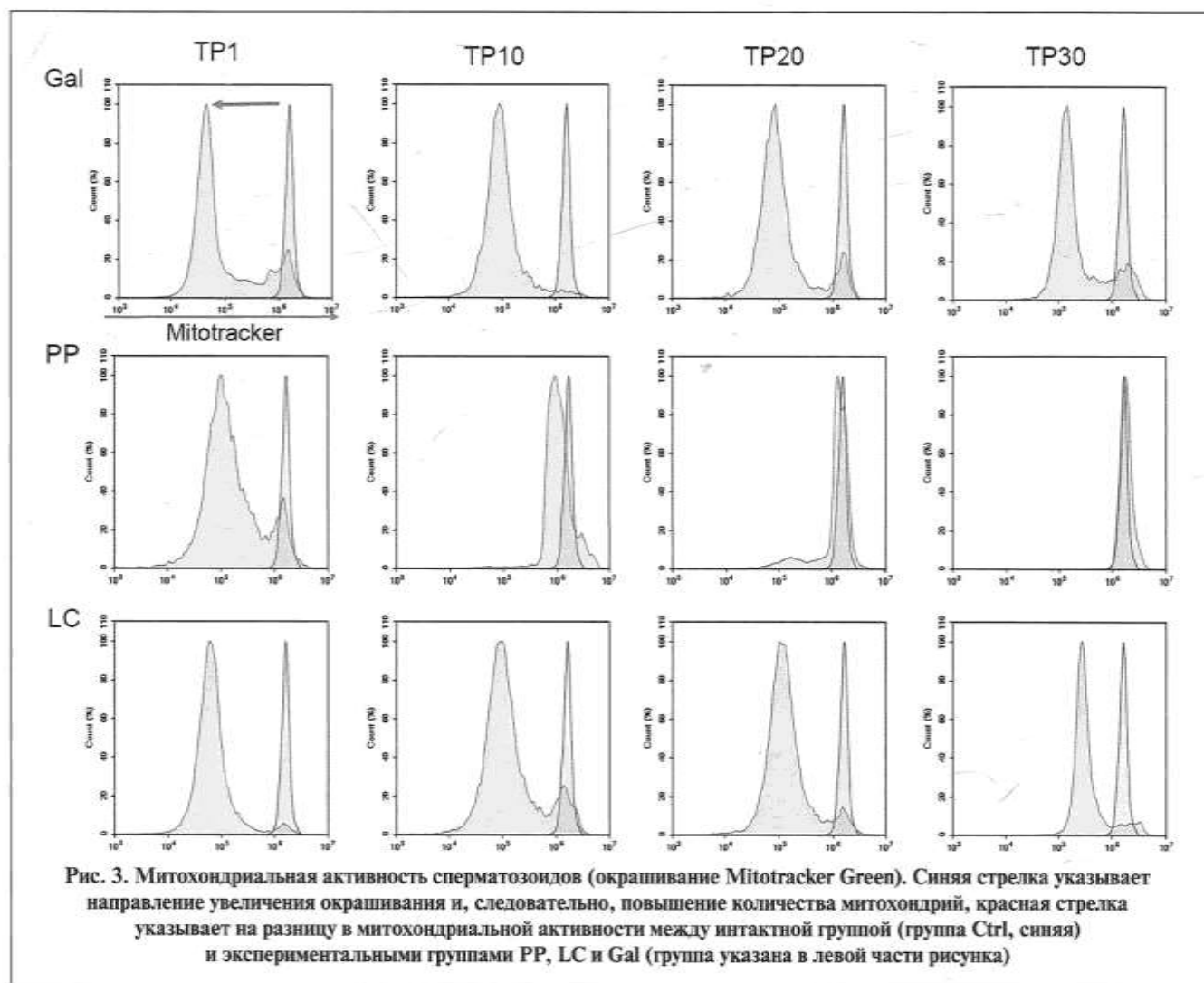


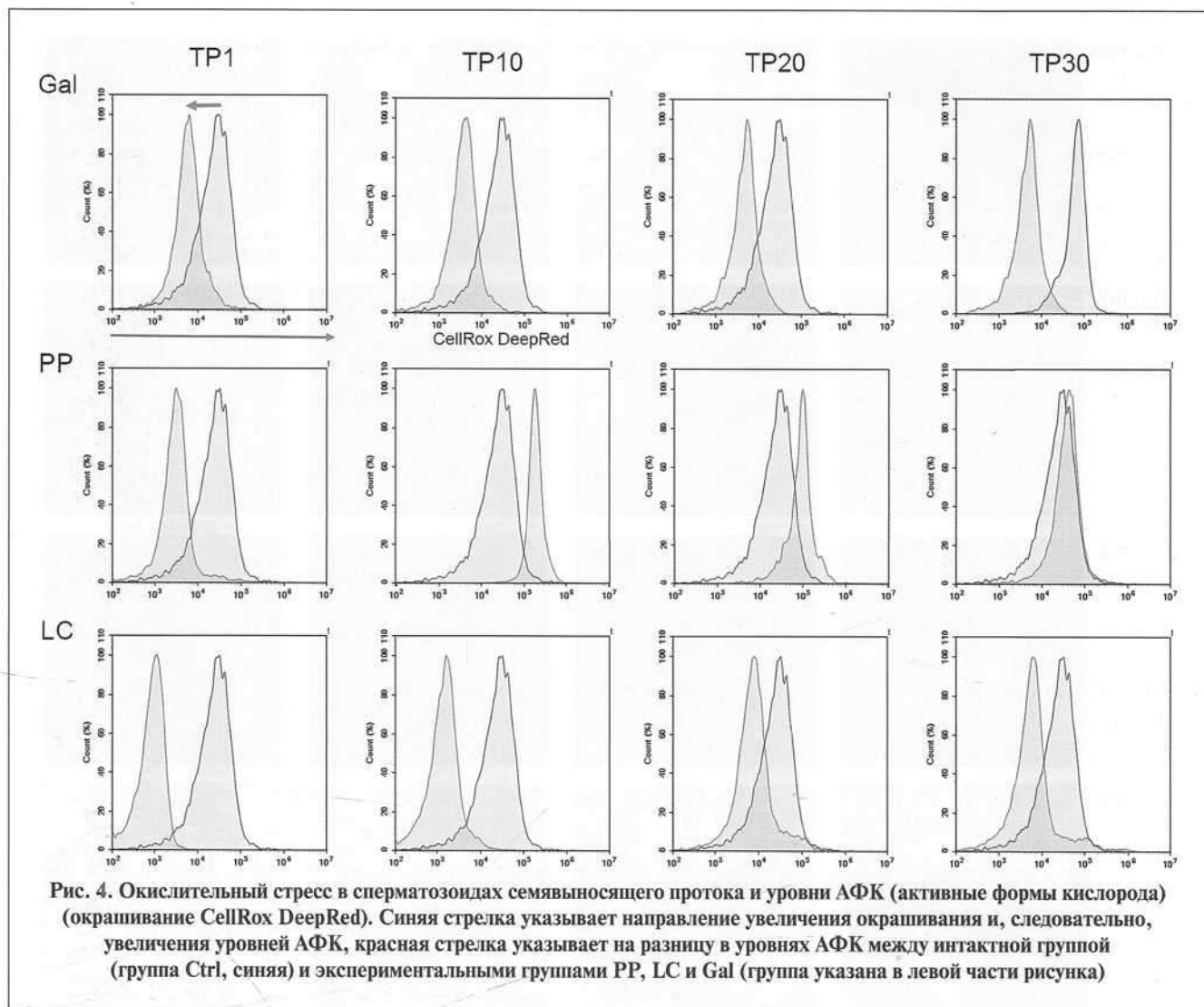
ется до $67,4 \pm 3,1\%$, что сопоставимо с уровнем интактного контроля (рис. 2).

Измерение митохондриальной активности сперматозоидов с использованием окрашивания Mitotracker Green и CellRox DeepRed и анализа TUNEL

Для оценки митохондриальной активности сперматозоиды окрашивали Mitotracker Green и анализировали на проточном спектрометре. Синяя стрелка указывает направление усиления окрашивания и, следовательно, увеличение количества митохондрий. Полученные результаты показывают, что D-галактоза на модели старения значительно снижает активность митохондрий по сравнению с интактной группой (группа Ctrl), это приводило к потере подвижности сперматозоидов. Фертивелл восстанавливает активность митохондрий сперматозоидов в день TP30 (через 30 дней после отмены терапии), это также отражается на восстановлении подвижности сперматозоидов. Применение L-карнитина лишь частично восстанавливало активность митохондрий. Использование препарата Фертивелл не только восстанавливало митохондриальную активность, но и повышало ее выше уровня контроля (рис. 3). Этот факт подтвердился при исследовании цитологических образцов сперматозоидов для оценки морфологии и расположения окрашенных органоидов сперматозоидов.

Сперматозоиды окрашивали сенсором АФК CellRox DeepRed и анализировали методом проточной цитометрии на приборе Novocyte 2000R (ACEA, США). D-галактоза значительно снижает внутриклеточный уровень АФК спер-

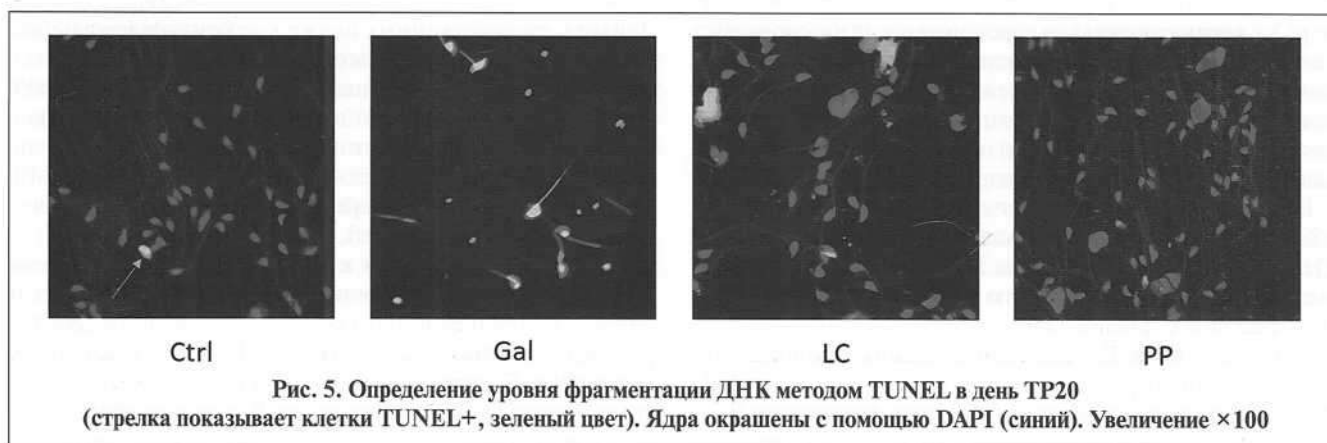




матозоидов, выделенных из семявыносящего протока, что может быть связано со снижением уровня метаболизма в сперматозоидах (в т.ч. со снижением активности митохондрий). Следует отметить, что L-карнитин вызывал более глубокое подавление образования АФК, тогда как Фертивелл восстанавливал (рис. 4) нормальный уровень АФК до значений интактной группы.

При проведении анализа TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling) — оценки количества сперматозоидов с фрагментированной ДНК в день TP20

было обнаружено (рис. 5), что D-галактоза приводит к увеличению количества TUNEL+сперматозоидов семявыносящего протока, т.е. сперматозоидов с фрагментированной ДНК до 30% по сравнению с контролем (5%). L-карнитин уменьшает количество TUNEL+клеток (15%). Фертивелл снижает количество TUNEL+клеток до уровня интактной группы (5%). Следовательно, препарат Фертивелл приводит к репарации ДНК, которая характеризуется уменьшением числа TUNEL+клеток, т.е. уровня фрагментации ДНК.



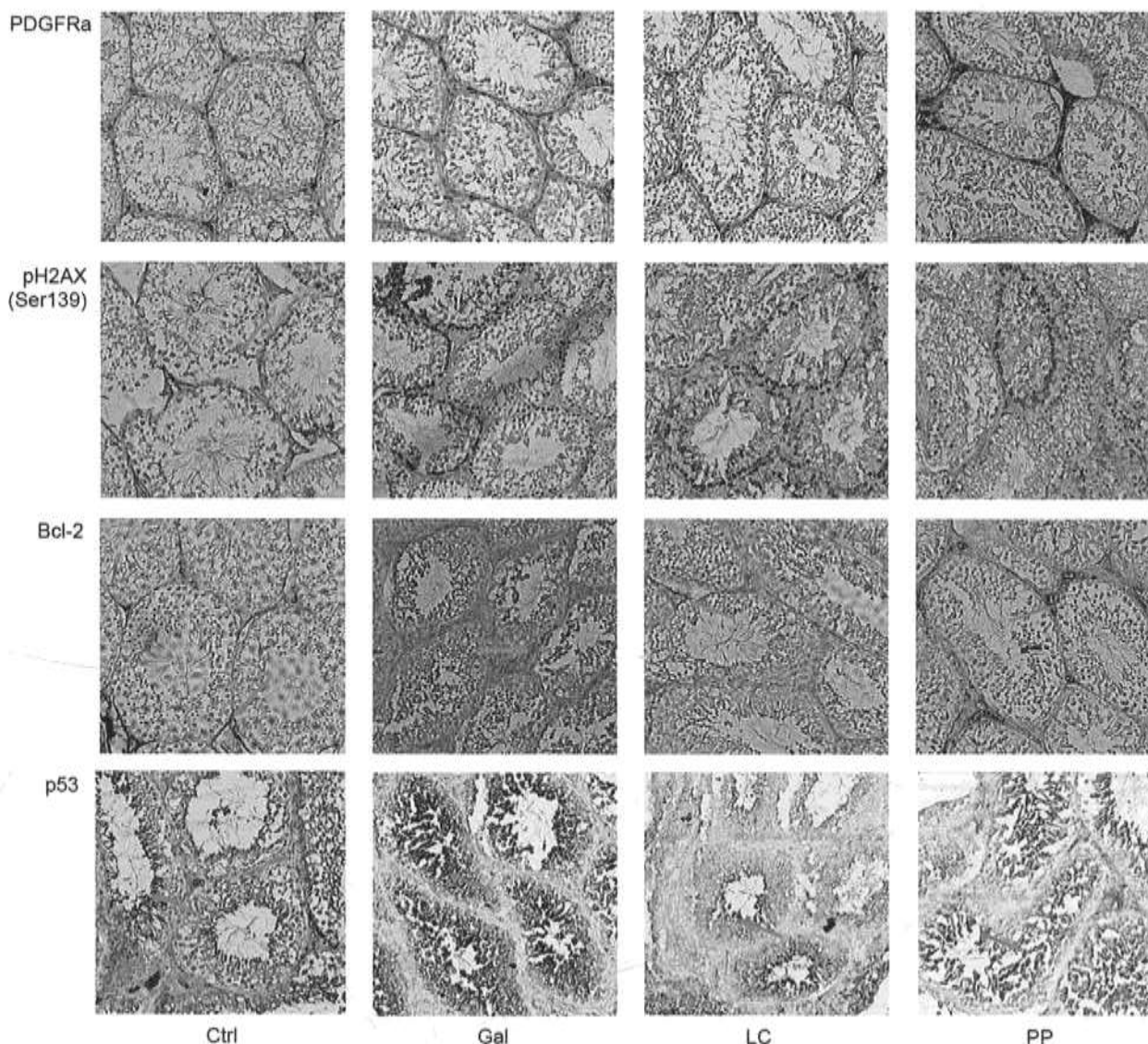


Рис. 6. Иммуногистохимическое окрашивание семенников у мышей в день TP20 (стрелка показывает положительно окрашенные клетки). Экспрессия белков. Увеличение $\times 200$

Анализ ИГХ

Белок p53 выявляется во многих трансформированных клетках, локализуется в ядре и является «аварийным тормозом пролиферации», т.е. является проапоптотическим, регулируя процессы апоптоза в сперматогониях [18]. В экспериментах на мышах при нормальном сперматогенезе p53 в сперматогониях экспрессируется слабо, появляясь более выраженно только после воздействия негативных факторов. Группа исследователей под руководством Lian показала, что повышение уровня АФК вызывает усиление экспрессии p53, что приводит к изменениям в семенных канальцах и снижению подвижности сперматозоидов [19].

Группа Gal показала увеличение экспрессии p53 (2+, >80% клеток семенных канальцев) по сравнению с группой Ctrl (1+, 30% клеток). В группах LC и PP число клеток p53+ уменьшилось (1+, <30%) ко дню TP20 после начала терапии по сравнению с группой Gal.

Белки семейства Bcl-2 распределены в различных компартментах половых клеток и участвуют в процессах дифференцировки и созревания при сперматогенезе. Bcl-2 локализуется на внешней мембране митохондрий, где

играет важную роль в метаболической защите: повышает устойчивость митохондриальных мембран, предотвращая их повреждение, повышение АФК и последующий клеточный апоптоз [20]. Также показано, что экспрессия Bcl-2 препятствует гибели сперматогоний. Экспрессию Bcl-2 обнаруживали в цитоплазме отдельных клеток Лейдига, расположенных ближе к семенным канальцам, и клетках сперматогенного эпителия, включая клетки Сертоли. Уменьшение числа клеток Bcl-2+ (1+, <30% клеток) было обнаружено в группе Gal по сравнению с группой Ctrl (2+, 60% клеток) (рис. 6). В группе LC число клеток Bcl-2+ не изменилось (1+, <30%), а в группе PP количество клеток, экспрессирующих Bcl-2, увеличилось до уровня группы Ctrl.

Экспрессия рецепторов к фактору роста тромбоцитов (PDGFRα) была обнаружена преимущественно в клетках Лейдига и эндотелиоцитах кровеносных сосудов в периферических семенных канальцах [21]. Фактор роста тромбоцитов (PDGF) играет важную роль в регуляции развития и функции мужских половых желез. В образцах семенников от пациентов с полной аплазией зародышевых клеток или

различной степенью нарушения сперматогенеза иммуногистохимическая локализация PDGF и PDGFR α отличалась от нормальной, что подтверждает тесную связь между зародышевыми клетками и системным распределением PDGF [22].

В контрольной группе обнаружено менее <20% клеток с интенсивностью окрашивания 1+. В группе Gal было обнаружено небольшое увеличение PDGFR α +клеток (1+, <30% клеток). В группе LC клетки PDGFR α + были сопоставимы с контролем (1+, <30% клеток). В группе PP число клеток PDGFR α + не только восстанавливается, но и увеличивается вместе с интенсивностью окрашивания (3+, >80%) ко дню TP30 после введения препарата Фертивелл, что свидетельствует об усилении экспрессии рецепторов к фактору роста тромбоцитов и, соответственно, об активации клеток Лейдига и нормализации процесса сперматогенеза.

Двухцепочечные разрывы (повреждение) ДНК всегда сопровождаются фосфорилированием гистона γ -H2AX Ser139, компонента октамера гистонов в нуклеосомах. Увеличение числа клеток γ -H2AX Ser139 коррелирует с увеличением количества клеток с поврежденным ДНК (3+, >70% клеток). В контрольной группе обнаружены единичные клетки Сертоли, окрашенные антителом к γ -H2AX Ser139. В группах PP (1+, <40%) и LC (2+, <50% клеток) количество клеток γ -H2AX Ser139 уменьшилось в день TP30 после начала приема препаратов по сравнению с группой Gal, что также свидетельствует о снижении уровня фрагментации ДНК не только в сперматозоидах, но и в клетках Сертоли.

Анализ содержания тестостерона в образцах

Концентрация тестостерона плазмы, полученная от самцов мышей линии C57BL/6J, составила $2,42 \pm 0,75$ нМ/мл ($0,8 \pm 0,2$ нг/мл), что соответствует уровню тестостерона, определяемому радиоиммунологическим методом у здоровых половозрелых (8–11 мес.) и стареющих (29–31 мес.) самцов мышей линии C57BL/6J. Медианный и 95-процентильный уровни тестостерона в плазме в нг/мл составляли 1,12 (0,19–12,18) у половозрелых мышей и 1,17 (0–7,31) у стареющих мышей [23]. D-галактоза приводит к статистически значимому ($p < 0,05$) 3-кратному снижению уровня тестостерона в плазме ($0,82 \pm 0,23$ против $2,42 \pm 0,75$ нМ/мл) в день TP1, т.е. через 30 дней после прекращения введения D-галактозы. В дальнейшем мы наблюдали тенденцию к восстановлению уровня тестостерона в плазме, достигавшего значений $1,47 \pm 0,46$ нМ/мл (60,7% от контрольной группы) ко дню TP30. Введение препарата Фертивелл (1 мг/кг) позволяет добиваться восстановления уровня тестостерона в плазме ко дню TP20 – $1,97 \pm 0,54$ (81,4% от контрольной группы) и сохранения прироста ко дню TP30 после окончания введения препарата – $2,23 \pm 0,75$ нМ/мл (92,1% от контроля).

Статистически значимая разница между достигнутыми уровнями тестостерона в плазме крови в группах LC и PP наблюдалась на 20-й день, к 30-му дню тенденция сохранялась. Статистически значимые различия установлены по отношению к группе Ctrl ($p < 0,05$).

Экспрессия мРНК ключевых белков сперматогенеза

Гексокиназа (Hk1, EC2.7.1.1) является начальным ферментом гликолитического пути и использует АТФ для фосфорилирования глюкозы и производства глюкозо-6-фосфата (G6P), первого шага в большинстве путей метаболизма глюкозы. Hk1 локализован в основной части жгутика сперматозоидов на наружной мембране митохондрий, где были обнаружены другие специфичные для сперматозоидов гликолитические ферменты.

Было обнаружено, что введение D-галактозы значительно снижает экспрессию мРНК белка Hk1. Введение препарата Фертивелл вызывало восстановление экспрессии белка Hk1, достигая максимума в день TP1 после окончания введения и снижаясь ко дню TP30. L-карнитин не вызывал восстановления экспрессии генов до уровня группы Ctrl в течение всего времени.

Белок-переносчик фосфолипидов (PLTP) опосредует перенос фосфолипидов и свободного холестерина из липопротеинов, богатых триглицеридами (липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)) в липопротеины высокой плотности (ЛПВП), а также обмен фосфолипидов между липопротеинами, богатыми триглицеридами. Дефицит PLTP ассоциирован с гипоперильностью у самцов мышей.

Введение D-галактозы незначительно снижало экспрессию мРНК Pltp по сравнению с уровнем интактного контроля ($p > 0,05$). Введение как Фертивелла, так и препарата сравнения L-карнитина приводило к восстановлению и сопоставимому увеличению экспрессии мРНК Pltp, достигая максимума в день TP30 после окончания введения, разница между группами не была достоверной.

Пероксиредоксин-1 (Prdx1) представляет собой тиол-специфическую пероксидазу, которая катализирует восстановление перекиси водорода и органических гидроперекисей до воды и спиртов соответственно. Он играет роль в защите клеток от окислительного стресса путем детоксикации перекисей и в качестве сенсора сигнальных событий, опосредованных перекисью водорода.

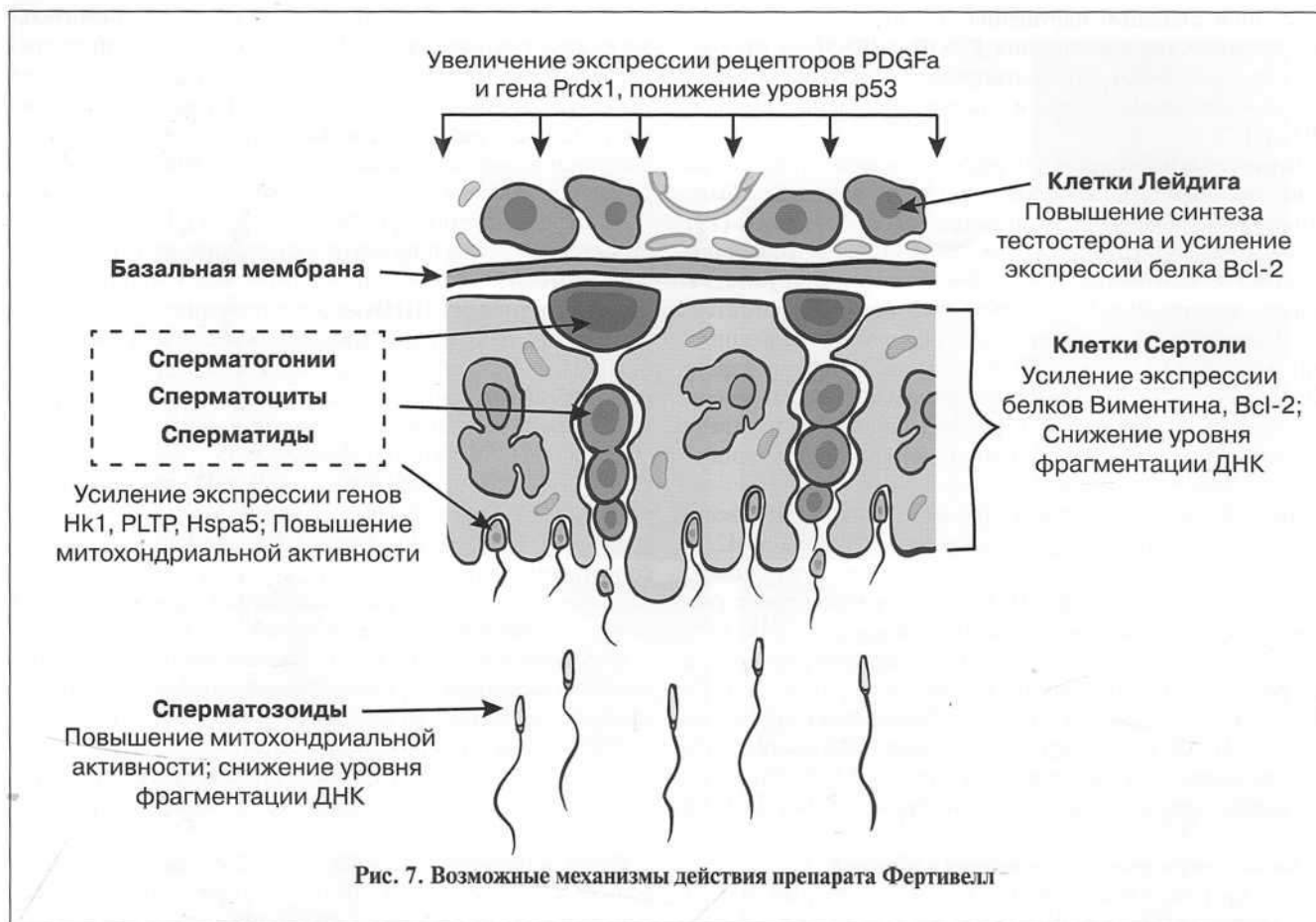
Было обнаружено, что введение D-галактозы не приводило к статистически значимому изменению экспрессии Prdx1 по сравнению с уровнем контрольной группы ($p > 0,05$). Введение препарата Фертивелл и препарата сравнения L-карнитина вызывало статистически значимое увеличение экспрессии Prdx1 ($p < 0,05$).

Hspa5 (шаперон BiP (GRP78)) представляет собой шаперон эндоплазматического ретикулума – специальный белок, который играет ключевую роль в фолдинге (процессе «укладки» белка, приобретении им правильной конформации) и контроле качества белков в просвете эндоплазматического ретикулума. Grp78 участвует в правильном фолдинге белков и деградации неправильно свернутых белков. В сперматозоидах Grp78 обнаружен в пришеечной области.

D-галактоза статистически значимо не изменяет экспрессию мРНК Hspa5 по сравнению с уровнем группы Ctrl ($p > 0,05$). Фертивелл и препарат сравнения L-карнитин вызывают статистически значимое увеличение экспрессии Hspa5 ($p < 0,05$) – прирост уровня превышал значение в группе Ctrl.

Экспрессия белка виментина наблюдалась только в клетках Сертоли, что указывает на специфическое расположение филаментов в зависимости от стадии. Виментиновые филаменты клеток Сертоли играют важную роль в поддержании и регуляции этапов сперматогенеза: их повреждение связано с распадом тестикулярного эпителия, а восстановление – с восстановлением сперматогенеза после исчезновения неблагоприятных условий. D-галактоза не вызывала статистически значимого изменения экспрессии мРНК виментина по сравнению с уровнем контрольной группы ($p > 0,05$). Фертивелл и препарат сравнения L-карнитин вызывают статистически значимое увеличение экспрессии виментина.

Обсуждение. На сегодняшний день выбор доклинических моделей для воспроизведения естественного репродуктив-



ного старения достаточно ограничен: введение бусульфана или производных нитрозомочевины, применение гамма-излучения, при этом каждая из вышеперечисленных более отдалена от естественного старения, чем модель на основе длительного введения D-галактозы — она также не полностью отражает развитие естественного репродуктивного старения и учитывает лишь некоторые его механизмы, но в то же время совокупность повреждающих факторов приводит к схожим изменениям.

Окислительный стресс играет ключевую роль в формировании возрастных изменений и развитии бесплодия. В норме система антиоксидантных ферментов (одним из них является пероксиредоксин-1, *рис. 7*) поддерживает оптимальную концентрацию свободных радикалов в организме, но высокие уровни АФК нарушают баланс и приводят к окислительному стрессу в репродуктивных тканях. При окислительном стрессе липиды в клетках Лейдига или Сертоли подвергаются перекисному окислению, что в итоге приводит к повреждению клеточной ДНК и постепенной утрате функции клеток и, соответственно, органов. В результате окислительный каскад приводит к снижению продукции тестостерона и нарушениям процесса сперматогенеза, что является одним из основных механизмов развития мужского бесплодия. Интересно отметить, что уменьшение числа двухцепочечных разрывов ДНК под влиянием препарата Фертивелл происходит не только в сперматозоидах семявыносящего протока, но и в клетках Сертоли в яичках, что имеет большое значение для нормализации локальной регуляции процессов сперматогенеза, осуществляемой клетками Сертоли.

Тестостерон глубоко вовлечен в каждый этап физиологических процессов в мужской репродуктивной системе.

Помимо центральной регуляции продукции тестостерона и интенсивности сперматогенеза в семенниках лютеинизирующим и фолликулостимулирующим гормонами, существует локальная, внутритестикулярная система регуляции, которая осуществляется за счет факторов, синтезируемых клетками Сертоли. Таким образом, клетки Сертоли, взаимодействуя с клетками Лейдига, регулируют функциональную активность семенников, в том числе обеспечивая критические факторы, необходимые для успешного развития половых клеток в сперматозоиды. Важно отметить, что клетки Лейдига, основной источник тестостерона в организме, также подвержены окислительному стрессу, и уровень их окисления можно измерить по скорости экспрессии различных факторов, таких как Bcl-2.

Чтобы быть функциональными, сперматозоиды должны пройти созревание в придатке семенников, капацитацию и акросомную реакцию. Эти события созависимы, так как акросомная реакция не возникает, если капацитация нарушена, а капацитация происходит только при наличии подвижных зрелых сперматозоидов. Для обеспечения подвижности сперматозоидов необходимо поддержание энергетических каскадов, включающих запуск процесса гликолиза и перенос молекул АТФ из митохондрий в жгутик. Для оценки способности сперматозоидов к движению существуют лабораторные методы оценки митохондриальной активности или уровня экспрессии определенных генов, таких как Hk1 или Hspa5 (GRP78).

Выводы. Препарат на основе полипептидов семенников Фертивелл оказывает комплексное действие на репродуктивную функцию, приводя к изменению экспрессии генов, повышению синтеза белков, предотвращению повреждения ДНК в тканях семенников, повышению митохондри-

риальной активности в тканях семенников и сперматозоидах семявыносящего канальца, что приводит к последующему восстановлению функциональной активности семенников.

Наблюдается влияние препарата в отношении как экзокринной функции семенников или сперматогенеза — повышение количества живых сперматозоидов, повышение количества активно-подвижных форм, так и эндокринной функции, что проявляется в повышении синтеза тестостерона, повышении экспрессии белков клетками Лейдига.

Примечательно, что препарат на основе полипептидов Фертивелл оказывает выраженное действие на клетки семенников и сперматозоиды в экспериментальной модели *in vivo* и показал себя более эффективным протектором от окислительного стресса по сравнению с L-карнитином, широко используемым в качестве метаболического агента для лечения мужского бесплодия. Однако в отличие от терапии L-карнитином под влиянием препарата Фертивелл происходит восстановление уровня АФК до нормальных значений, не приводя к его избыточному подавлению, что важно для обеспечения энергетических процессов, процесса сперматогенеза и нормальной подвижности сперматозоидов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Babakhanzadeh E., Nazari M., Ghasemifar S., Khodadadian A. Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review. *Int J Gen Med*. 2020;13:29–41. Doi: 10.2147/IJGM.S241099.
2. Bishi S., Faig M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2017;14:470–485. Doi: 10.1038/nrurol.2017.69.
3. Desai N., Sabanegh E., Kim T., Agarwal A. Free radical theory of aging: implications in male infertility. *Urology*. 2010;75:14–19. Doi: 10.1016/j.urolgy.2009.05.025.
4. Belloc S., Hazout A., Zini A., et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*. 2014;78:22–29. Doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.011.
5. Parameshwaran K., Irwin M.H., Steliou K., Pinkert C.A. D-Galactose Effectiveness in Modeling Aging and Therapeutic Antioxidant Treatment in Mice. *Rejuvenation Res*. 2010;13:729–735. Doi: 10.1089/rej.2010.1020.
6. Salman T.M., Olayaki L.A., Alagbonsi L.A., Oyewopo A.O. Spermatotoxic effects of galactose and possible mechanisms of action. *Middle East Fertil Soc J*. 2016;21:82–90. Doi: 10.1016/j.mefs.2015.09.004.
7. Liu W., Zhang L., Gao A., et al. Food-Derived High Arginine Peptides Promote Spermatogenesis Recovery in Busulfan Treated Mice. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.791471>
8. Amaral A., Castillo J., Ramalho-Santos J., Oliva R. The combined human sperm proteome: cellular pathways and implications for basic and clinical science. *Hum Reprod Update*. 2014;20:40–62. Doi: 10.1093/humupd/dmt046.
9. Bu T., Wang L., Wu X., et al. A laminin-based local regulatory network in the testis that supports spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;121:40–52. Doi: 10.1016/j.semedb.2021.03.025.
10. Wu S., Yan M., Ge R., Cheng C.Y. Crosstalk between Sertoli and Germ Cells in Male Fertility. *Trends Mol Med*. 2020;26:215–231. Doi: 10.1016/j.molmed.2019.09.006.
11. Rizzetti D.A., Martinez C.S., Escobar A.G., et al. Egg white-derived peptides prevent male reproductive dysfunction induced by mercury in rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2017;100:253–264. Doi: 10.1016/j.fct.2016.12.038.
12. Wu Y., Tian Q., Li L., et al. Inhibitory effect of antioxidant peptides derived from *Pinctada fucata* protein on ultraviolet-induced photoaging in mice. *J Funct Foods*. 2013;5:527–538. Doi: 10.1016/j.jff.2013.01.016.
13. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health - Uroweb. In: Uroweb - European Association of Urology [Internet]. [cited 22 Aug 2022]. Available: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>
14. Pushkar D.Yu., Kupriyanov Y.A., Gamidov S.I., Teteneva A.V., Spivak L.G., Shormanov I.S., Novikov A.I., Al-Shukri S.Kh., Bogdan E.N., Shchukin V.L., Boriskin A.G. Assessment of the safety and efficacy of medicinal product PPR-001 based on regulatory polypeptides of the testes. *Urologia*. 2021;6:100–108. Russian (Пушкар Д.Ю., Куприянов Ю.А., Берников А.Н., Гамидов С.И., Тетенева А.В., Спивак Л.Г., Шорманов И.С., Нови-

ков А.И., Аль-Шукри С.Х., Богдан Е.Н., Шуккин В.Л., Борискин А.Г. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата на основе регуляторных полипептидов семенников PPR-001. *Урология*. 2021;6:100–108. Doi: 10.18565/urology.2021.6.100-108.

15. Agarwal A., Majzoub A., Parekh N., Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. *World J Mens Health*. 2020;38:308–322. Doi: 10.5534/wjmh.190068.
16. Liao C.-H., Chen B.-H., Chiang H.-S., et al. Optimizing a Male Reproductive Aging Mouse Model by d-Galactose Injection. *Int J Mol Sci*. 2016;17:98. Doi: 10.3390/ijms17010098.
17. Beumer T.L., Roepers-Gajadien H.L., Gademan L.S., et al. The role of the tumor suppressor p53 in spermatogenesis. *Cell Death Differ*. 1998;5:669–677. Doi: 10.1038/sj.cdd.4400396.
18. Liang M., Wen J., Dong Q., et al. Testicular hypofunction caused by activating p53 expression induced by reactive oxygen species in varicocele rats. *Andrologia*. 2015;47: 1175–1182. Doi: 10.1111/and.12400.
19. Lindsay J., Esposito M.D., Gilmore A.P. Bcl-2 proteins and mitochondria-specificity in membrane targeting for death. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813: 532–539. Doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.10.017.
20. Eliveld J., van den Berg E.A., Chikhovskaya J.V., et al. Primary human testicular PDGFRα+ cells are multipotent and can be differentiated into cells with Leydig cell characteristics in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2019;34:1621–1631. Doi: 10.1093/humrep/dez131.
21. Basciani S., Mariani S., Arizzi M., et al. Expression of Platelet-Derived Growth Factor-A (PDGF-A), PDGF-B, and PDGF Receptor-α and -β during Human Testicular Development and Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2310–2319. Doi: 10.1210/jcem.87.5.8476.
22. Nelson J.F., Latham K.R., Finch C.E. Plasma testosterone levels in C57BL/6J male mice: effects of age and disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1975;80:744–752. Doi: 10.1530/acta.0.0800744.

Поступила 25.12.2022

Принята в печать 12.01.2023

Received 25.12.2022

Accepted 12.01.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

A STUDY OF THE MECHANISMS OF ACTION OF FERTIWELL IN VIVO

Yu.A. Khochenkova¹, Yu.S. Machkova¹, D.A. Khochenkova^{1,2}, T.A. Sidorova¹, E.R. Safarova³, N.A. Baskrikova³, K.V. Korzhova³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Tolyatti State University, Tolyatti, Russia; ³PeptidPRO LLC, Moscow, Russia

Corresponding author: K.V. Korzhova – Ph.D. in Biology, preclinical research manager, PeptidPRO LLC, Moscow, Russia; e-mail: k.korzhova@peptidpro.com

Aim. To investigate the specific mechanisms of action of Fertiwell in a mouse model of D-galactose-induced aging of the reproductive system.

Materials and methods. C57BL/6J mice were randomized into four groups: intact mice (control group), a group of mice with artificial accelerated aging treated with D-galactose alone (Gal), D-galactose followed by Fertiwell (PP), and D-galactose followed by a combination of L-carnitine and acetyl-L-carnitine (LC). The artificial accelerated aging of reproductive system was induced by daily intraperitoneal administration of D-galactose at a dose of 100 mg/kg for 8 weeks. After the end of therapy in all groups, the characteristics of sperm, the level of serum testosterone, immunohistochemical parameters, and the expression of specific proteins were evaluated.

Results. Fertiwell had a pronounced therapeutic effect on testicular tissues and spermatozoa, restored testosterone levels to normal values, and, in addition, was more effective protector against oxidative stress in the reproductive system compared to L-carnitine and acetyl-L-carnitine, which are widely used in male infertility. Fertiwell at a dose of 1 mg/kg allowed to significantly increase the number of motile spermatozoa to 67.4±3.1%, which was comparable to indicators in the intact group. The introduction of the Fertiwell positively affected the activity of mitochondria, which was also expressed in an increase in sperm motility. In addition, Fertiwell restored the intracellular level of ROS to the values of the control group and reduced the number of TUNEL+ cells (with fragmented DNA) to the level of intact control. Thus, Fertiwell,

containing testis polypeptides, has a complex effect on reproductive function, leading to a change in gene expression, an increase in protein synthesis, the prevention of DNA damage in the testicular tissue, and an increase in mitochondrial activity in testicular tissue and spermatozoa of the vas deferens, which leads to the subsequent improvement of testicular function.

Key words: *male infertility, oxidative stress, regulatory peptides, antioxidant therapy, Fertiwell*

For citation: Khochenkova Yu.A., Machkova Yu.S., Khochenkov D.A., Sidorova T.A., Safarova E.R., Bastrikova N.A., Korzhova K.V. A study of the mechanisms of action of Fertiwell in vivo. Urologia. 2023;1:60–70
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.60-70>

Информация об авторах:

Хоченкова Ю.А. — м.н.с. лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: julia_vet@bk.ru

Мачкова Ю.С. — м.н.с. лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; e-mail: knowl@mail.ru

Хоченков Д.А. — к.б.н., заведующий лабораторией биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; профессор Центра медицинской химии ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», Тольятти, Россия; e-mail: khochenkov@gmail.com

Сидорова Т.А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Москва, Россия; e-mail: tatsig51@yahoo.com

Сафарова Э.Р. — к.б.н., внештатный R&D консультант ООО «ПептидПРО», Москва, Россия; e-mail: elsaf2308@bk.ru

Бастрикова Н.А. — к.б.н., медицинский директор «ПептидПРО», Москва, Россия; e-mail: n.bastrikova@peptidpro.com

Коржова К.В. — к.б.н., менеджер по доклиническим исследованиям ООО «ПептидПРО», Москва, Россия; e-mail: k.korzhova@peptidpro.com

Author information:

Khochenkova Yu.A. — junior researcher of the Laboratory of biomarkers and mechanisms of tumor angiogenesis of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; e-mail: julia_vet@bk.ru

Machkova Yu.S. — junior researcher of the Laboratory of biomarkers and mechanisms of tumor angiogenesis of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; e-mail: knowl@mail.ru

Khochenkov D.A. — Ph.D. in Biology, Head of the Laboratory of biomarkers and mechanisms of tumor angiogenesis of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; professor at the Center of Medical Chemistry of FGBOU VO Tolyatti State University, Tolyatti, Russia; e-mail: khochenkov@gmail.com

Sidorova T.A. — Ph.D., leading researcher of Laboratory of biomarkers and mechanisms of tumor angiogenesis of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; e-mail: tatsig51@yahoo.com

Safarova E.R. — Ph.D. in Biology, freelance R&D consultant in PeptidPRO LLC, Moscow, Russia; e-mail: elsaf2308@bk.ru

Bastrikova N.A. — Ph.D. in Biology, Medical Director of PeptidPRO LLC, Moscow, Russia; e-mail: n.bastrikova@peptidpro.com

Korzhova K.V. — Ph.D. in Biology, preclinical research manager, PeptidPRO LLC, Moscow, Russia; e-mail: k.korzhova@peptidpro.com

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Н. Е. Калинин¹, С. Х. Али¹, А. М. Дымов¹, Д. В. Чиненов¹, Г. Н. Акопян¹, М. А. Газимиев^{1, 2}

ПУНКЦИОННЫЙ ДОСТУП НОВОЙ МАЛОТРАВМАТИЧНОЙ ИГЛОЙ MG ПРИ МИНИ-ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

¹ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ² Национальный медицинский исследовательский центр по профилю «урология», Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для связи: Н. Е. Калинин — аспирант, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: nikita150293@yandex.ru

Введение. Важным аспектом профилактики осложнений при перкутанной нефролитотрипсии является уменьшение вероятности травмы интраорганных структур почки и околопочечных тканей. Цель исследования: определение эффективности и безопасности пункционного доступа почки при мини-перкутанной нефролитотрипсии с использованием новой малотравматичной иглой MG.

Материалы и методы. В проспективном исследовании приняли участие 67 пациентов старше 18 лет, которым в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета выполнена мини-перкутанная нефролитотрипсия. С целью однородности групп в исследование не включались пациенты с коралловидным нефролитиазом, нефростомой нефростомическим дренажем, оперативным вмешательством на почке в анамнезе (в том числе ПНЛ), аномалиями строения почек и ЧЛС, острым пиелонефритом, нарушениями свертываемости крови. В основную группу вошли 34 (50,7%) пациента, которым выполнена малотравматичная пункция почки новой иглой MG (МИТ, Россия), в контрольную группу — 33 (49,3%) пациента с выполненной стандартной пункцией иглами Chiba или Trokar (Coloplast A/S, Дания). Все использованные в исследовании пункционные иглы имели равный наружный диаметр канюли 18 Gauge (G).

Результаты. У пациентов с выполненной стандартной пункцией отмечен более высокий уровень снижения гемоглобина в раннем послеоперационном периоде ($p=0,024$). Частота развития осложнений в группах больных по классификации Clavien–Dindo статистически не различалась ($p=0,351$), однако двум пациентам контрольной группы установлен JJ-стент по причине нарушения уродинамики и развития уриномы.

Заключение. Имея схожий показатель Stone-Free rate, выполнение малотравматичного пункционного доступа способствует интраоперационному снижению потери гемоглобина и уменьшению вероятности развития тяжелых осложнений.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, мини-перкутанная нефролитотрипсия, осложнения перкутанной нефролитотрипсии, пункция почки

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Калинин Н.Е., Али С.Х., Дымов А.М., Чиненов Д.В., Акопян Г.Н., Газимиев М.А. Пункционный доступ новой малотравматичной иглой MG при мини-перкутанной нефролитотрипсии. Урология. 2023;1:71–75

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.71-75>

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) является распространенным заболеванием, частота которого варьируется в зависимости от региона и может достигать 25% от всех урологических заболеваний [1]. В нашей стране заболеваемость МКБ составляет 5,7%, при этом за последние 15 лет отмечено увеличение ежегодного прироста новых случаев на 16,2 % [2, 3].

Особое место в лечении пациентов с МКБ занимает перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ). За свою многолетнюю историю техника ПНЛ неоднократно подвергалась модификациям и дополнениям, и при этом до сих пор остается операцией выбора для пациентов со сложными и крупными камнями почек [4, 5].

Как и любое оперативное вмешательство, ПНЛ не лишена осложнений, частота которых достигает 23,3%. Наиболее распространены интраоперационные осложнения, такие как интенсивное кровотечение, перфорация чашечно-лоханочной системы и острые инфекционные осложнения [6].

Важнейшим аспектом профилактики интраоперационных осложнений является правильный выбор траектории пункционного доступа и малотравматичное выполнение самой пункции. В рамках нашего клинического исследования предложено модифицировать мини-перкутанную нефролитотрипсию (мини-ПНЛ) с использованием новой малотравматичной пункционной иглы MG.

Цель исследования: определение эффективности и безопасности пункционного доступа почки при мини-перкутанной нефролитотрипсии с использованием новой малотравматичной иглы MG.

Материалы и методы. В проспективном исследовании приняли участие 67 пациентов, которым с сентября 2019 по март 2021 г. выполнялась мини-ПНЛ. Оперативные вмешательства осуществлены на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, которым выполнена первичная мини-ПНЛ

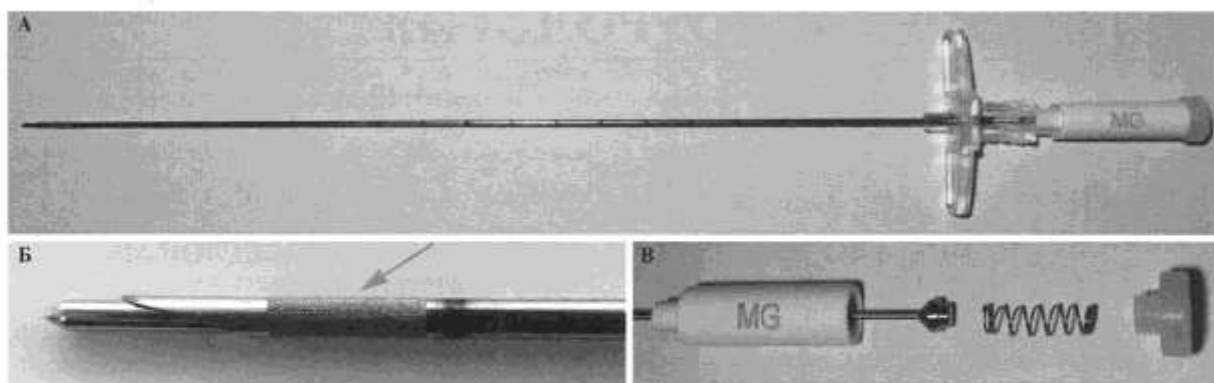


Рис. 1. (А) Новая малотравматичная игла МГ; (Б) дистальный конец иглы с остроконечной канюлей и выходящим за её пределы атравматичным мандреном-бульбом; (В) павильон иглы с пружинным механизмом. Красной стрелкой показана ультразвуковая насечка

через один нефростомический ход. С целью однородности групп в исследование не включались пациенты с коралловидным нефролитиазом, нефростомическим дренажем, оперативным вмешательством на почке в анамнезе (в том числе ПНЛ), аномалиями строения почек и чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), острым пиелонефритом, нарушениями свертываемости крови.

В основную группу включены 34 (50,7%) пациента, которым выполнена мини-ПНЛ малотравматичным пункционным доступом почки новой иглой МГ (МИТ, Россия). В контрольную группу вошли 33 (49,3%) пациента, которым выполнена стандартная пункция остроконечными иглами Chiba или Trocar (Coloplast A/S, Дания). Все использованные в исследовании пункционные иглы имели равный наружный диаметр канюли 18 Gauge (G).

У пациентов, вошедших в исследование, проанализированы показатели анализов крови и мочи, результаты ультразвукового исследования и компьютерной томографии. В случае положительного бактериологического посева мочи в рамках предоперационной подготовки выполнялась антибактериальная терапия, поэтому у всех пациентов к моменту операции были отрицательные результаты бактериологического исследования мочи.

Пациентов мужского пола было 44 (65,7%), женского – 23 (34,3%), средний возраст участников исследования составил 50 (20–72) лет. Средний показатель индекса массы тела составил $27,1 \pm 3,5$ кг/м², средний размер камня – 17 ± 5 мм, медиана плотности – 1155 (800–1365) ЕД НУ. У 43 (64,2%) пациентов были единичные камни почек, у 24 (35,8%) – множественные. Большинство конкрементов были локализованы в лоханке (45,9%) и нижней чашечке (40,8%), остальные 13,3% – в средней и верхней соответственно; 36 (53,7%) пациентам оперативное вмешательство выполнено в положении на животе, остальным 31 (46,3%) – на спине.

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 2.5.4 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Техника мини-ПНЛ с выполнением малотравматичной пункции иглой МГ

Под эндотрахеальным наркозом в положении пациента на спине выполняется уретроцистоскопия с установкой мочеточникового катетера с наружным выведением. В последующем уретроцистоскоп удаляется, а мочевого пузыря дренируется двухходовым уретральным катетером Фолея.

Пункционный доступ осуществлен с использованием малотравматичной иглы МГ. Игла МГ состоит из остроконечной канюли и выходящего за ее пределы атравматичного (отсутствуют режущие грани) мандрена-бульба¹. Мандрен малотравматичной иглы обладает возвратно-поступательными движениями за счет спрятанного в павильоне пружинного механизма (рис. 1). На дистальном кончике (канюли и мандрена) иглы имеются ультразвуковые насечки (красная стрелка на рис. 1), которые, отражая УЗ-сигнал в разных проекциях, усиливают «свечение» на экране монитора, что поспособствовало увеличению точности пункции.

При выполнении чрескожной пункции почки игла проходит структуры разной толщины и плотности. Когда игла МГ встречает на своем пути препятствие, которое не может пройти атравматичным мандреном, срабатывает пружинный механизм и мандрен-бульб смещается за остроконечную канюлю, которая их и прокалывает (рис. 2). Попадая иглой в мягкие ткани, атравматичный мандрен возвращается в исходное положение и осуществляет бужирование (раздвигание, а не разрезание), благодаря чему и удается минимизировать травматизацию при пункции.

По окончании пункции мандрен извлекается и по канюле выполняется пиелоуретерография с целью верификации доступа. Проведя струну-проводник, по двухходовому интродьюсеру устанавливается страховочная гидрофобная струна до уровня просвета мочеточника.

По основной струне осуществляется одношаговое бужирование и устанавливается тубус мини-нефроскопа (Karl Storz, Германия) диаметром 16,5 Fr. Подключив ирригационную жидкость, выполняется нефроскопия с визуализацией конкремента.

После проведения лазерного волокна выполняется литотрипсия с использованием тулиевого волоконного лазера FiberLase U2 (НТО ИРЭ-Полус, Россия). Вначале при режиме распыления (энергия – 0,5 Дж, частота – 30 Гц, мощность – 15 Вт) осуществляется дробление конкремента до 4–5 мм фрагментов, а затем их измельчение до дисперсной пыли в режиме попкорнинг (энергия – 0,15 Дж, частота – 200 Гц, мощность – 30 Вт). Полученная пыль отмывается по тубусу за счет создаваемого эффекта вакуумной литоэкстракции.

По завершении удаления фрагментов конкремента устанавливается нефростомический дренаж, по которому выполняется контрольная антеградная пиелоуретерография.

¹ Бульб (от фр. Bulbe – луковица) – утолщение на конце конструкции, уменьшающее нагрузки на корпус. В судостроении – расположенный ниже ватерлинии выпуклый нос судна, снижающий сопротивление на корпус за счет изменения направления потока воды.

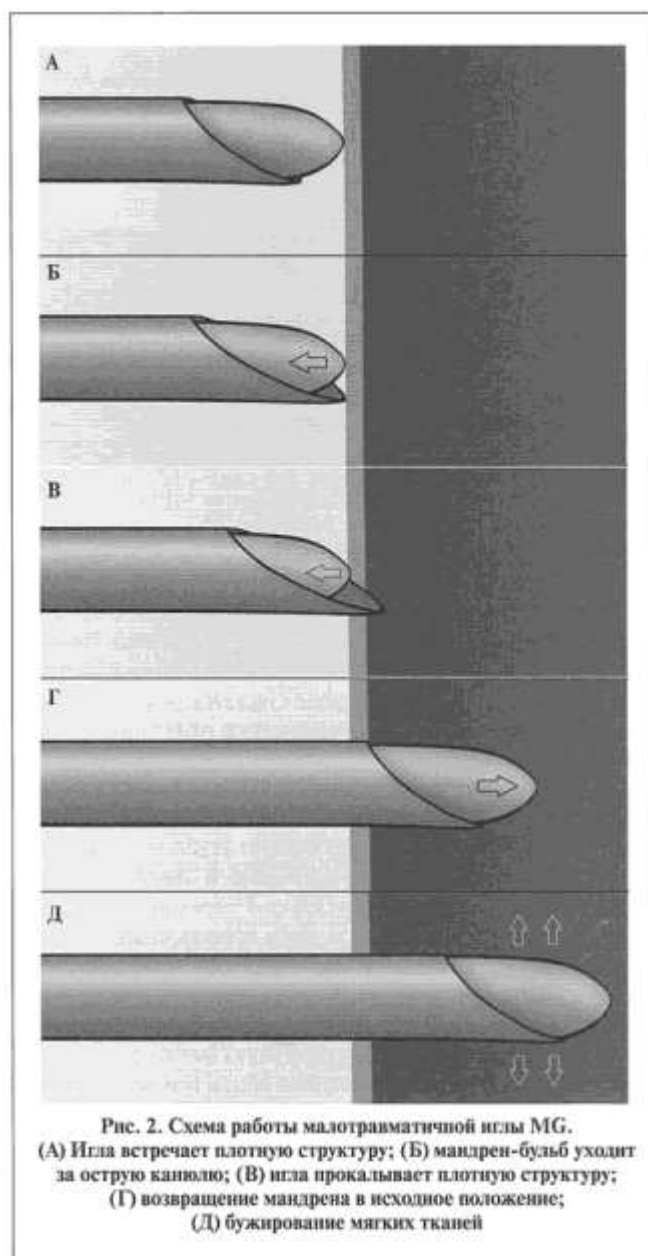
Результаты. Распределение пациентов по исходным данным (возраст, пол, ИМТ, локализация и размер камня) в группах статистически не различалось ($p > 0,005$), результаты приведены в табл. 1.

По результатам анализа эффективность полного освобождения пациентов от камней в группах статистически не различалась ($p > 0,005$). Частота осложнений также статистически не различалась ($p > 0,005$), однако стоит отметить, что по результатам компьютерной томографии с внутривенным (в/в) контрастированием почек двум пациентам контрольной группы в послеоперационном периоде установлен внутримочеточниковый JJ-стент по причине нарушения уродинамики и развития уриномы. Статистически значимым было снижение уровня гемоглобина у пациентов контрольной группы, которым выполнена стандартная пункция (6,8% [3,8–11,4]), по сравнению с больными основной группы (3,55% [2,2–5,9]). Анализ результатов исследования приведен в табл. 2.

Обсуждение. Перкутанная нефролитотрипсия зарекомендовала себя как операция выбора в лечении пациентов с камнями почек > 2 см [5]. С учетом специфики выполнения ПНЛ оперативное вмешательство сопряжено с рисками возникновения осложнений, из которых наиболее грозным является кровотечение.

В 1997 г. с целью уменьшения интраоперационной травмы паренхимы почки предложено миниатюризировать инструментарий за счет выполнения ПНЛ детским нефроскопом (мини-ПНЛ) [7]. Благодаря уменьшению размера рабочего канала с 24F на 18F площадь поверхности тубуса снижается до 78%, что благотворно влияет на сохранность паренхиматозных структур [8].

Несмотря на 20-летнюю историю мини-ПНЛ, существующие мета-анализы по сравнению ее эффективности и безопасности со стандартной ПНЛ обладали высокой неоднородностью групп в совокупности с недостаточным числом рандомизированных исследований [9]. В 2021 г. G. Sharma и соавт. удалось максимально информативно проанализировать результаты исследований, сравнив эффективность стандартной и мини-ПНЛ в своем мета-анализе [10]. Несмотря на схожий показатель Stone-Free rate (SFR), миниатюризация инструментария способствовала снижению травмы почки. Так как при перкутанной нефролитотрипсии сложно достоверно определить точный объем кровопотери, авторы



Исходная характеристика пациентов

	Основная группа 34 (50,7)	Контрольная группа 33 (49,3)	P-value
Возраст, M (min-max), лет	50 (24–71)	50 (20–72)	0,903
Пол, n (%)			
Мужской	20 (58,8)	24 (72,7)	0,231
Женский	14 (41,2)	9 (27,3)	
ИМТ (M±SD) кг/м²	27,2±3,4	27,1±3,6	0,908
Размер камня (M ± SD), мм²	16,8±5,1	16,6±5,8	0,905
Плотность камня (Q1-Q3), ЕД НУ	1209 (802–1452)	1105 (800–1270)	0,188
Единичные камни, n (%)	22 (64,7)	21 (63,6)	0,927
Множественные камни, n (%)	12 (35,3)	12 (36,4)	
Локализация камней, n (%)			
Лоханка	23 (46)	22 (45,8)	0,932
Нижняя чашечка	21 (42)	19 (39,6)	0,727
Средняя/верхняя чашечки	6 (12)	7 (14,6)	0,765

Анализ результатов исследования

	Всего (n=67)	Основная группа (n=34)	Контрольная группа (n=33)	P-value
Продолжительность операции (Q1–Q3), мин	75 (67,5–90)	77,5 (70–90)	70 (60–90)	0,133
Установка нефростомы (Q1–Q3), сут.	3 (3–5)	3,5 (2–5)	3 (3–5)	0,339
Stone-Free rate, n (%)	55 (82,5)	28 (82,4)	27 (81,8)	1,000
Боль по ВАШБ (M±SD), баллы	4,5±1,4	4,2±1,4	4,8±1,4	0,174
Осложнения по классификации Clavien-Dindo, n (%)				
I степень	10 (14,9)	4 (11,8)	6 (18,2)	0,351
II степень	7 (10,4)	3 (8,8)	4 (12,1)	
IIIa-степень	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (6,1)	
Снижение гемоглобина (Q1–Q3), %	4,5 (2,6–8,5)	3,55 (2,2–5,9)	6,8 (3,8–11,4)	0,024*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

проанализировали косвенные показатели: частота гемотрансфузии и уровень потери гемоглобина. Как и в нашем исследовании, результаты уменьшения травмирующего агента в первую очередь отразились на уровне гемоглобина. Помимо показателя потери гемоглобина в послеоперационном периоде в группе мини-ПНЛ отмечено снижение частоты интенсивных кровотечений, заканчивающихся гемотрансфузиями на 56%.

Одним из ответственных этапов ПНЛ является пункционный доступ. Правильно выбранная траектория пункционного доступа не только способствует успешному полному очищению почки от камня (SFR), но и снижает вероятность развития осложнений. Обладая хорошей перфузией, почки содержат развитую систему кровеносных сосудов, вмещающих до 25% крови сердечного выброса. Большая часть сегментарных сосудов располагается на вентральной стороне, поэтому очень важным условием безопасной пункции является выполнение доступа через аваскулярную зону Brodel–Zondeka, располагающуюся вдоль оси задних чашечек почки [11, 12]. Еще одним составляющим безопасной и эффективной пункции является выполнение рационального предоперационного планирования, которое заключается в детальном анализе анатомии почки и ЧЛС (оценка длины шейки пунктируемой чашечки, число чашечек и угол их отклонения друг от друга), благодаря чему становится проще подобрать безопасную и эффективную траекторию предполагаемой пункции: доступ должен проходить строго транспиллярно (через верхушку пирамидки), миновав попадание в бертиниевы колонны (травму межпирамидальных сосудов) [13, 14].

На сегодняшний день предложено множество девайсов, помогающих обезопасить пункционный доступ: роботические системы наведения иглы, электромагнитные системы слежения, а также устройства дополненной виртуальной реальности, направленные на увеличение точности пункции [15].

Одной из основных пункционных игл, зарекомендовавших себя при ПНЛ, является разработка японского университета Chiba для выполнения чрескожной чреспеченочной холангиографии [16]. Изначально игла имела наружный диаметр канюли 22G (0,8 мм), но с применением в урологии диаметр увеличили до 18 G. Поскольку использование в перкутанной хирургии игл Chiba 220-го калибра нашло свое применение только в руках начинающих урологов. Благодаря малому диаметру режущей площади игла меньше травмирует (разрезает) мягкотканые почечные структуры. Однако такие тонкие иглы имеют ряд недостатков, главный

из которых – их жесткость. Встречая плотные структуры (у пациентов с хорошо развитой подкожно-жировой клетчаткой; в почках с рубцовыми деформациями), игла 22G способна отклоняться от намеченной траектории и исчезать из поля ультразвуковой видимости, увеличивая вероятность попадания в крупные сосуды.

Пункционная малотравматичная игла MG в экспериментальных условиях продемонстрировала преимущество перед иглами-аналогами (Chiba и Troakar). Проведенное сравнительное морфологическое исследование пункций свиной почки, представленное нами в предыдущей публикации, показало, что игла MG обладает высокими результатами сохранения целостности структур за счет создаваемого эффекта бужирования при стандартном диаметре 18 G [17].

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность и безопасность пункции новой малотравматичной иглой MG при мини-ПНЛ. Благодаря атравматичному мандрену-бульбу игла MG бужирует (раздвигает) мягкотканые структуры во время пункции, способствуя сохранению их целостности, а наличие специальных ультразвуковых меток на дистальном конце позволяет хорошо визуализировать иглу. Имея схожий показатель полного очищения почки от камней (Stone-Free rate), малотравматичная пункция способствует снижению потери гемоглобина и уменьшению развития осложнений. Благодаря широким возможностям использования новой малотравматичной пункционной иглы MG требуется ее дальнейшее исследование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fisang C., Anding R., Müller S.C., Latz S., Laube N. Urolithiasis – an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. Dtsch Arztebl Int. 2015;6(112):83–91.
2. Apollikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., Nikushina A.A., Shaderkina V.A. Urolithiasis in the Russian Federation (2005–2016). Experimental and clinical urology. 2018;(4):4–14. Russan (Аполинхин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., Никушина А.А., Шадеркина В.А. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016). Экспериментальная и клиническая урология. 2018;(4):4–14).
3. Gadzhiev N., Prosyannikov M., Malkhasyan V., Akopyan G., Somani B., Sivkov A., Apollikhin O., Kaprin A. Urolithiasis prevalence in the Russian Federation: analysis of trends over a 15-year period. World J Urol. 2021;39(10):3939–3944.
4. Fernström I., Johansson B. Percutaneous Pyelolithotomy. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 1976;10(3):257–279.
5. Türk C., Petřík A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A., Straub M., Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):475–482.

6. Seitz C., Desai M., Häcker A., Hakenberg O.W., Liatsikos E., Nagele U., Tolley D. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *Eur Urol.* 2012;61(1):146–158.
7. Helal M., Black T., Lockhart J., Figueroa T.E. The Hickman peel-away sheath: alternative for pediatric percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 1997;11(3):171–172.
8. Zeng G., Cai C., Duan X., Xu X., Mao H., Li X., Nie Y., Xie J., Li J., Lu J., Zou X., Mo J., Li C., Li J., Wang W., Yu Y., Fei X., Gu X., Chen J., Kong X., Pang J., Zhu W., Zhao Z., Wu W., Sun H., Liu Y., la Rosette J. de. Mini Percutaneous Nephrolithotomy Is a Noninferior Modality to Standard Percutaneous Nephrolithotomy for the Management of 20–40mm Renal Calculi: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol.* 2021;79(1):114–121.
9. Ruhayel Y., Tepeler A., Dabestani S., MacLennan S., Petřík A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A., Straub M., Türk C., Yuan Y., Knoll T. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72(2):220–235.
10. Sharma G., Sharma A., Devana S.K., Singh S.K. Mini Versus Standard Percutaneous Nephrolithotomy for the Management of Renal Stone Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus.* 2021;S2405–4569(21)00194-2.
11. Ovale W.K., Nahimov P.C. Netter's Essential Histology. 2nd ed. Canada: Saunders; 2013. 357–380, 536 p. (Netter Basic Science).
12. Mahaffey K.G., Bolton D.M., Stoller M.L. Urologist directed percutaneous nephrostomy tube placement. *J Urol.* 1994;52(6 Pt 1):1973–1976.
13. Glybochko P.V., Alyaev Y.G., Bezrukov E.A., Sirota E.S., Pesegova S.V., Proskura A.V. 3D-technology as an element of planning, effective implementation and surgical simulation training in staghorn nephrolithiasis management. *Urologia.* 2015;(3):105–108. Russian (Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Сирота Е.С., Песегова С.В., Проскура А.В. 3D-технологии как элемент планирования, реального осуществления, а также симуляции оперативного пособия при коралловидном нефролитиазе. *Урология.* 2015;(3):105–108).
14. Louie M.K., McDougall E.M. Endoscopic Guidance for Percutaneous Renal Access. *Smith's Textbook of Endourology.* 2012;200–205.
15. Nguyen D.-D., Luo J.W., Taillly T., Bhojani N. Percutaneous Nephrolithotomy Access: A Systematic Review of Intraoperative Assistive Technologies. *J Endourol.* 2019;33(5):358–368.
16. Redeker A.G., Karvountzis G.G., Richman R.H., Horisawa M. Percutaneous transhepatic cholangiography. An improved technique. *JAMA.* 1975;231(4):386–387.
17. Kalinin N.E., Lerner J.V., Mikhailov V.Y., Gazimiev M.A. A novel atraumatic puncture needle MG. Results of a comparative morphological study. *Urologia.* 2021;(6):40–46. Russian (Калинин Н.Е., Лернер Ю.В., Михайлов В.Ю., Газимиев М.А. Новая малотравматичная пункционная игла MG. Результаты сравнительного морфологического исследования. *Урология.* 2021;(6):40–46).

Поступила 01.07.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 01.07.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

PUNCTURE ACCESS WITH A NEW ATRAUMATIC NEEDLE MG FOR MINI-PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY

N.E. Kalinin¹, S.H. Ali¹, A.M. Dymov², D.V. Chinenov¹,
G.N. Akopyan¹, M.A. Gazimiev^{1,2}

¹Institute of Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²National Medical Research Center of Urology on Urology, Moscow, Russia

Corresponding author: N.E. Kalinin – Ph.D. student, Institute of Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: nikita150293@yandex.ru

Introduction. An important aspect of the prevention of complications in percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is to reduce the likelihood of injury to the adjacent structures and perirenal tissues.

Aim. To determine the efficiency and safety of renal puncture during mini-PCNL with a new atraumatic needle MG.

Materials and methods. A total of 67 patients who underwent mini-percutaneous nephrolithotomy at the Institute of Urology and Human Reproductive Health of Sechenov University were included in the prospective

study. For the purpose of homogeneity of the groups, those with staghorn nephrolithiasis, nephrostomy, a history of prior kidney surgery (including PCNL), renal and collecting system anomalies, acute pyelonephritis, and blood clotting disorders were not included. The main group consisted of 34 (50.7%) patients who underwent atraumatic kidney puncture with a new needle MG (MIT, Russia), while in the control group there were 33 (49.3%) patients, who underwent standard puncture with Chiba or Trocar needles (Coloplast A/S, Denmark). The outer diameter of all needles was 18 G.

Results. In patients with a standard access, a hemoglobin decrease in the early postoperative period was more pronounced ($p=0.024$). The incidence of complications according to the Clavien-Dindo classification did not differ significantly ($p=0.351$), however, a JJ stent was placed in two patients from the control group due to impaired urine flow and the development of urinoma.

Conclusion. Together with a similar stone-free rate, atraumatic needle allows to reduce a hemoglobin drop, as well as less development of severe complications.

Key words: urolithiasis, mini-percutaneous nephrolithotomy, complications of percutaneous nephrolithotomy, kidney puncture.

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Kalinin N.E., Ali S.H., Dymov A.M., Chinenov D.V., Akopyan G.N., Gazimiev M.A. Puncture access with a new atraumatic needle MG for mini-percutaneous nephrolithotomy. Urologia. 2023;1:71–75

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.71-75>

Информация об авторах:

Калинин Н.Е. — аспирант, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Али С.Х. — к.м.н., врач-уролог, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Дымов А.М. — к.м.н., врач-уролог, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Чиненов Д.В. — к.м.н., врач-уролог, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Акопян Г.Н. — д.м.н., профессор, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Газимиев М.А. — д.м.н., профессор, заместитель директора по учебной работе, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); директор, Национальный медицинский исследовательский центр по профилю «урология», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: gazimiev@yandex.ru

Author information:

Kalinin N.E. — Ph.D. student, Institute of Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Ali S.Kh. — Ph.D., urologist, Institute of Urology and Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Dymov A.M. — Ph.D., urologist, Institute of Urology and Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Chichenov D.V. — Ph.D., urologist, Institute of Urology and Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Akopyan G.N. — MD, Ph.D., professor of the Institute of Urology and Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: docgagik@mail.ru

Gazimiev M.A. — Ph.D., MD, Professor, Deputy Director on Science of the Institute for Urology and Human Reproductive Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Director of National Medical Research Center of Urology on Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: gazimiev@yandex.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Д. А. Лебедев, И. Б. Осипов, М. И. Комиссаров, С. А. Сарычев, Л. А. Алексеева,
М. В. Лифанова, Н. В. Нестерова

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО МЕГАУРЕТЕРА У ДЕТЕЙ МЕТОДОМ БАЛЛОННОЙ ДИЛАТАЦИИ

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ректор — д.м.н., профессор Д. О. Иванов), Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: Д. А. Лебедев — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: Urolog.Lebedev@gmail.com

Цель: изучить результаты баллонной дилатации стриктуры мочеточника у детей с первичным обструктивным мегауретером.

Материалы и методы. В период с 2012 по 2020 г. баллонная дилатация стриктуры мочеточника при первичном обструктивном мегауретере 2-й и 3-й степеней однократно выполнена 79 детям (мальчики — 65, девочки — 14) с 92 пораженными мочеточниками. Длительность послеоперационного стентирования составила 68 [48; 91] сут., катетеризации мочевого пузыря — 15 [5; 61] дней, срок последующего наблюдения — от 1 до 10 лет.

Результаты. В исследовании не отмечено интраоперационных осложнений, в раннем послеоперационном периоде обострение пиелонефрита возникло в 15 (18,98%) наблюдениях. При контрольном комплексном обследовании у 63 (79,7%) детей имела тенденция к нормализации уродинамики, сохраняющаяся при обследованиях в дальнейшем, в 16 (20,2%) наблюдениях отмечено отсутствие положительной динамики. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс выявлен в 4 наблюдениях.

Обсуждение. При оценке влияния на результат лечения различных предикторов (паспортных, уродинамических, инфекционных, анатомических, особенностей операции и течения послеоперационного периода) доказано влияние на эффективность вмешательства следующих факторов: протяженности стриктуры мочеточника (U-тест Манна–Уитни 202,5 $p=0,0002$), при этом отмечена значимая разница результатов в группах детей с длиной стриктуры до 10 мм и равной или большей 10 мм (Fisher exact; $p=0,00001$) и характера разрыва стриктуры при баллонировании (Fisher exact; $p=0,0006$). Предиктором неблагоприятного результата являлась сохраняющаяся высокая активность пиелонефрита после операции (Fisher exact; $p=0,00001$).

Заключение. Эффективность однократной баллонной дилатации у детей с первичным обструктивным мегауретером составляет 79,7%. Риск неудачи вмешательства значительно возрастает при стриктуре длиной более 10 мм и технических трудностях баллонирования, свидетельствующих о высокой устойчивости суженного участка мочеточника к баллонной дилатации.

Ключевые слова: обструктивный мегауретер, баллонная дилатация, дети

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Лебедев Д.А., Осипов И.Б., Комиссаров М.И., Сарычев С.А., Алексеева Л.А., Лифанова М.В., Нестерова Н.В. Лечение первичного обструктивного мегауретера у детей методом баллонной дилатации. Урология. 2023;1:76–82
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.76-82>

Введение. Первичный обструктивный мегауретер — результат затрудненного движения мочи вследствие стриктуры дистальной части мочеточника, является тяжелой врожденной аномалией верхних мочевыводящих путей у детей. При мегауретере отмечается увеличение диаметра, расширение просвета и удлинение мочеточника с формированием складчатости [1]. Встречаемость первичного обструктивного мегауретера у детей составляет 0,3 на 1000 живых новорожденных и 0,29 на 1000 аутопсий [2]. Мегауретер — наиболее часто встречающаяся аномалия верхних мочевыводящих путей у детей, которая может приводить к почечной недостаточности и ранней инвалидизации, имеет высокую актуальность и значимость в детском возрасте [3, 4].

Современной парадигмой при мегауретере является снижение степени инвазии лечения. При врожденных пороках развития органов мочевыделительного тракта, в первую очередь обструкции, лапароскопические методы стали занимать главенствующую позицию [4, 5]. Эти виды лечения можно считать «золотым» стандартом при лечении врожденной обструкции мочевыводящих путей [3, 5]. Первое сообщение об успешной баллонной дилатации стриктуры дистального отдела мочеточника у мужчины 60 лет, выполненной ангиопластическим катетером калибра 12 F, опубликовано в 1980 г. E. Pingoud et al. [6]. В 2007 г. O. Angerri et al. [7] описали результаты баллонной дилатации при первичном обструктивном мегауретере у 7 детей в период с



Рис. 1. Изменение формы баллонного наконечника при дилатации стриктуры мочеточника: формирование перетяжки в виде талии (А), расправление талии при разрыве стриктуры (Б)

2000 по 2004 г., делая осторожный вывод о высокой результативности и безопасности процедуры, предвидя расширение ее применения в детской урологической практике. Метод основан на разрушении стриктуры мочеточника высоким давлением с последующим стентированием на период восстановления поврежденных структур [8]. Проведя анализ исходов баллонной дилатации стриктуры дистальной части мочеточника, ряд исследователей делает вывод о том, что эффективность этого вмешательства лишь незначительно ниже эффективности хирургических методов, но по малой травматичности и комплаентности превосходит их и может стать дефинитивной процедурой при первичном обструктивном мегауретере у детей [9]. Ряд авторов, основываясь на данных ультразвукового исследования (УЗИ) и ренографии после баллонной дилатации, сообщают о достижении успеха во всех случаях [10]. Вместе с тем небольшое число наблюдений не позволяет сделать однозначных выводов о баллонной дилатации стриктуры мочеточника как о методе первой линии в лечении обструктивного мегауретера у детей: требуется проведение двойного слепого исследования [11, 12]. Первая публикация по применению метода баллонной дилатации стриктуры терминального отдела мочеточника у детей в нашей стране относится к 2013 г. [8]. Недостаточная освещенность данного вопроса к лечению стриктур мочеточника в отечественной литературе замедляет широкое внедрение методики в урологическую практику [9].

Цель: изучить результаты однократной баллонной дилатации стриктуры мочеточника у детей с первичным обструктивным мегауретером.

Материалы и методы. Исследование проведено с 2012 по 2021 г. на базе отделения детской урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Условия проведения и продолжительность исследования. Анализировали истории болезни и электронные записи больных, получавших лечение в детском урологическом отделении. Учитывали данные пациентов, подходящих по критериям включения в исследование в период с 2012 по 2021 г. Максимальный период наблюдения составил 10 лет.

Критерии включения: дети в возрасте от 0 мес. до 18 лет с диагностированным первичным обструктивным мегауретером; проведение процедуры баллонной дилатации стриктуры мочеточника.

Критерии не включения: отсутствие сведений о проведении контрольного обследования после баллонной дилатации, информация о включении пациента в мультицентровое клиническое исследование Д-2018-50-11.

Характеристика выборки. Проанализированы данные 192 больных с диагнозом «первичный обструктивный мегауретер», находившихся в урологическом отделении с 2012 по 2021 г. В исследование были включены 79 (41,1%) пациентов. Тридцать три (17,2%) ребенка с мегауретером входили в клиническое исследование Д-2018-50-11, данные которого временно не подлежат публикации, у 80 (41,7%) детей операция выполнена традиционным методом.

Характеристика исследования. Проведено открытое нерандомизированное проспективное одноцентровое пилотное исследование. Ведение пациентов осуществлялось по единому протоколу с фиксацией необходимого для последующего анализа комплекса показателей, которые в дальнейшем были использованы в исследовании. Учитывались записи из первичной медицинской документации, протоколы дилатации стриктуры мочеточника, результаты лабораторных и лучевых исследований.

Пациентам проведено комплексное обследование, включившее УЗИ мочевыводящих путей, цистографию, внутривенную урографию или компьютерную томографию с контрастированием, радионуклидное исследование почек. Для определения стадии поражения почек и степени уретерогидронефроза использовали классификацию Н. А. Лопаткина (1973) [1]. Протяженность стриктуры мочеточника определяли ультразвуковым методом, уточняя результат при ретроградном контрастировании мочеточника во время баллонной дилатации. Показанием к малоинвазивному вмешательству являлся мегауретер 2-й и 3-й степени при функционирующей почке.

Процедуру выполняли в рентгенхирургической операционной. Проводили цистоскопию, катетеризацию мочеточ-

ника и ретроградное контрастирование для оценки степени мегауретера, уточнения длины стриктуры и облегчения последующего стентирования. В устье мочеточника по струне устанавливали катетер с баллонным наконечником, нагнетали в него контрастное вещество до давления 0,5 атм. Ткань стриктуры собиралась в центре баллона, формируя перетяжку по типу песочных часов или талии (рис. 1А). Дальнейшее нагнетание жидкости в баллонный наконечник приводило к дилатации зоны сужения (рис. 1Б).

После исчезновения перешейка на баллоне проводили экспозицию его в раздутom состоянии в течение короткого времени, после чего контраст из баллона эвакуировали и удаляли катетер из мочевыводящих путей. Устанавливали стент для дренирования и протекции зоны дилатации. В трех случаях вмешательство выполнено антеградно через нефростомический дренаж.

Всего проведено 92 баллонные дилатации 79 пациентам. Постоянный мочевой катетер устанавливали во всех случаях. После операции проводили курс антибактериальной терапии. На период стентирования назначали нитрофурановые производные для санации мочи. После выписки из стационара до следующего обследования пациенты сдавали анализы мочи, в том числе на бактериологическое исследование, для оценки активности инфекции. Контрольное обследование для оценки результата дилатации проводили через 12 мес. после процедуры.

Этическая экспертиза. Были получены письменные разрешения родителей (опекунов) или самих пациентов в возрасте старше 15 лет о разрешении проведения лечебных и диагностических процедур во время нахождения в отделении.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Распределение данных оценивали путем расчета критерия Пирсона². Для показателей, не соответствовавших нормальному распределению, использовали описательную статистику (медиана, 25-й и 75-й процентиля (Me [Q1; Q3])). Для оценки различий количественных параметров в двух независимых выборках, не имевших нормального распределения, применяли критерий Манна-Уитни (MWU), для выявления качественных признаков использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса (Yates corrected Chi-square), в малых группах – точный критерий Фишера (Fisher exact, *p*). Справедливость проверяемой гипотезы оценивали по величине «*p* value», за критическое значение принимали $p < 0,05$.

Результаты. Среди 79 детей было 14 (17,7%) девочек и 65 (82,3%) мальчиков (соотношение 1:4,6). Возраст девочек составил 15,09 [4,18; 26,47] мес., мальчиков – 11,28 [5,92; 23,01] мес. (MWU=453,00; $p=0,9846$). Длительность дооперационного обследования составила 8,0 [5,0; 15,0] дней. У 17 (21,5%) детей диагностированы сопутствующие пороки мочевой системы, у 3 (3,8%) – множественные пороки развития. Протяженность стриктуры мочеточника, определенная при УЗИ и последующей рентгеноскопической оценке, составила 7,0 [6,0; 9,0] мм.

Мегауретер 2-й степени при экскреторном исследовании или КТ-урографии был диагностирован в 63 мочеточниках, 3-й степени – в 29, преобладала левосторонняя патология (1:1,5), при этом степень мегауретера не зависела от стороны поражения (Yates corrected Chi-square – 0,28; $p=0,5963$). Пренатальная диагностика патологии была успешной у 42 (53,16%) детей вне зависимости от пола – у 34 (52,3%) мальчиков и 8 (57,1%) девочек (Fisher exact; $p=0,4883$).

Активность мочевой инфекции была изначально высокой у 29 детей, проявляясь частыми атаками пиелонефрита, у 50 больных нарушение уродинамики протекало бессимптомно или в виде периодической лейкоцитурии. У детей с мегауретером 3-й степени активность инфекции была статистически значимо выше (Fisher exact; $p=0,0303$). Частота атак пиелонефрита не зависела от пола пациента (Fisher exact; $p=0,5936$). Степень поражения почек определяли по радиоизотопному исследованию, в сомнительных случаях применяли нагрузочную пробу с лазиксом для исключения функционально-обструктивных состояний.

Длительность баллонной дилатации составила у мальчиков 45,0 [30; 60] мин, у девочек 42,5 [25; 50] мин (MWU=392,50; $p=0,4260$). Диаметр баллонного наконечника варьировал от 12 до 21 Fr, составив в среднем 15 [12; 15] Fr. Разрыва стриктуры достигали при давлении 5–30 атм. (в среднем 20 [15; 20] атм.), без различий по стороне поражения (MWU=746,50; $p=0,3479$). Давление разрыва при мегауретере 2-й степени составило 18,00 [12,00; 20,00] атм., при 3-й степени – 20,00 [16,00; 20,00] атм. (MWU=499,00; $p=0,0480$). У 50 (63,29%) пациентов стриктура разрывалась быстро, расправление баллонного наконечника с собранной на нем стриктурой происходило «взрывообразно». Для усиления эффекта дилатации проводили экспозицию баллона в расправленном состоянии в течение 0,1–15,0 мин, в среднем 2,0 [1,0; 4,0] мин. У 29 детей дилатирование стриктуры проходило с техническими трудностями. У 17 пациентов расправление баллонного наконечника проходило медленно, не полностью, с длительным сохранением талии, требовалось значительное увеличение давления в баллоне. У 12 детей разрыв стриктуры не был достигнут, в связи с чем увеличен диаметр баллонного наконечника или применен режущий баллонный катетер, на котором не формируется талия (по 6 случаев). Всем детям после окончания дилатации в лоханку устанавливали стент диаметром 4,8–7 Fr, в мочевой пузырь – постоянный катетер Фолея. Интраоперационных осложнений не было. Послеоперационный период осложнился пиелонефритом у 15 (18,98%) детей. Возраст больных с осложненным послеоперационным периодом составил 9,00 [4,17; 23,01] мес., с неосложненным – 12,31 [5,98; 25,61] мес. (MWU=403,00; $p=0,3389$).

Выписку пациентов после баллонной дилатации осуществляли в сроки от 1 до 63 дней, в среднем через 11,0 [7,5; 14,5] сут.

Длительность стентирования составила 68 [48; 91] дней, катетеризации мочевого пузыря – 15 [5; 61] сут. Активность пиелонефрита во время стентирования не зависела от того, продолжалась катетеризация весь период стентирования или была прекращена в ранние сроки после баллонной дилатации (Fisher exact; $p=0,3175$). После удаления стента мочеточника активность мочевой инфекции оценивали по клиническим проявлениям, посевам и анализам мочи.

Контрольное обследование позволило определить эффективность баллонной дилатации и активность мочевой инфекции в послеоперационном периоде. Хорошие результаты в виде нормализации пассажа мочи, отчетливой констрикции верхних мочевыводящих путей после однократного лечения диагностированы у 63 (79,74%) пациентов (рис. 2А, Б).

В 16 (20,25%) случаях уретерогидронефроз сохранялся без динамики, этим пациентам в дальнейшем выполнены хирургические вмешательства.

Обсуждение. Для выявления предикторов, влияющих на результат дилатации, были оценены доступные коли-

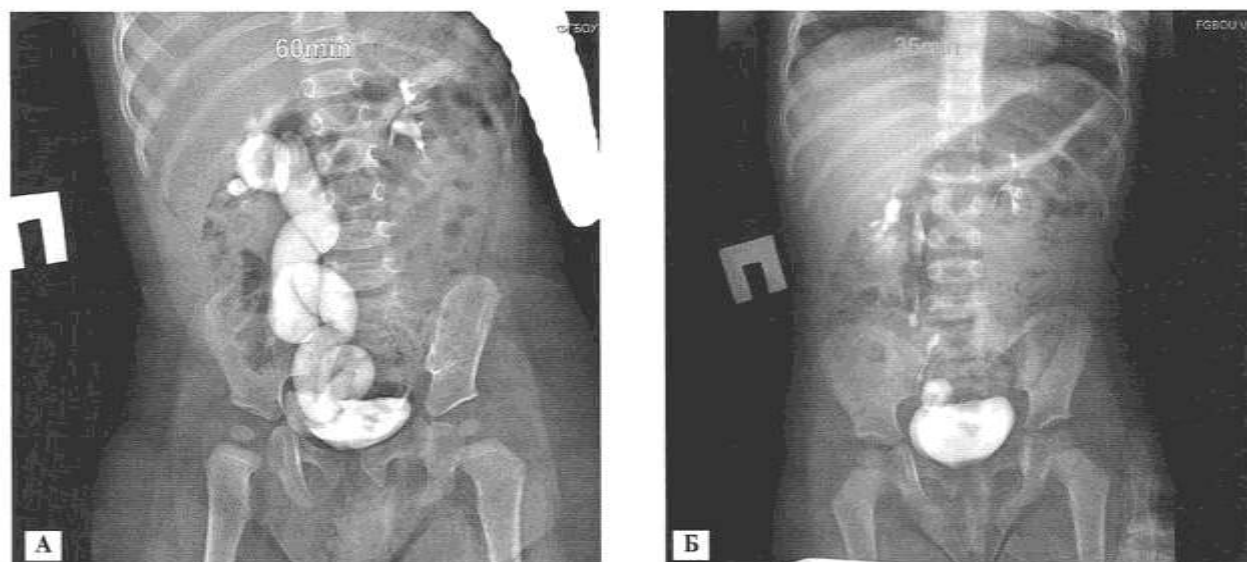


Рис. 2. Экскреторные урограммы пациентки с мегауретером 3-й степени до (А) и через 17 мес. после (Б) баллонной дилатации

чественные и качественные критерии, полученные в результате сбора клинических, лабораторных, лучевых и паспортных данных. Статистический анализ показал, что на окончательный результат лечения достоверно влияли только два фактора: протяженность стриктуры мочеточника и характер расправления стриктуры при дилатации. Остальные показатели значимого влияния не имели. На рис. 3А представлен график, отражающий преобладание неудовлетворительных результатов баллонной дилатации при длине стриктуры мочеточника протяженностью 10 мм и более (MWU=202,50; $p=0,0002$). При кластеризации пациентов по этому признаку в группе стриктуры до 10 мм (61 пациент) хороший результат получен у 56 (91,8%) детей, при стриктуре протяженностью 10 мм и более (18 детей) хороший результат достигнут у 7 (38,8%) пациентов (Fisher exact; $p=0,0000$) (рис. 3Б). Результаты исследования S. F. Chiarenza et al. [13] подтверждают полученные нами выводы: положительный результат баллонирования достигнут всеми детьми со стриктурой менее 5 мм; при стрик-

туре от 5 до 10 мм результат был удовлетворительным и предполагал возможность успешной повторной баллонной дилатации; при стриктуре протяженностью более 10 мм исследователями получены только негативные результаты и все пациенты в дальнейшем оперированы открыто.

Анализ характера процедуры дилатации показал, что при быстром, успешном разрушении стриктуры положительный исход достигнут в 46 (92%) случаях из 50, при затрудненном или отсутствующем разрыве у 29 детей хороший результат получен в 17 (58,6%) наблюдениях (Fisher exact; $p=0,0006$; рис. 4А). Таким образом, этот показатель можно считать предиктором, влияющим на окончательный результат баллонной дилатации.

Активность мочевой инфекции после удаления стента позволила прогнозировать результат лечения: при высокой активности воспалительного процесса рецидивирование стеноза выявлено у 10 (66,7%) из 15 детей, при отсутствии или низкой активности инфекции рецидив подтвержден у 6 (9,4%) из 64 детей (Fisher exact $p=0,00001$) (рис. 4Б).

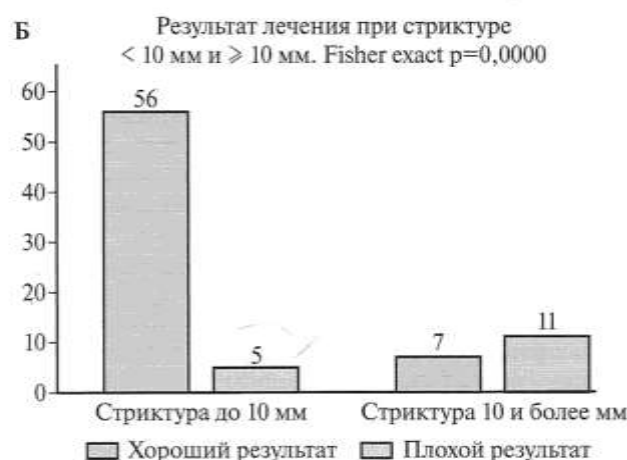
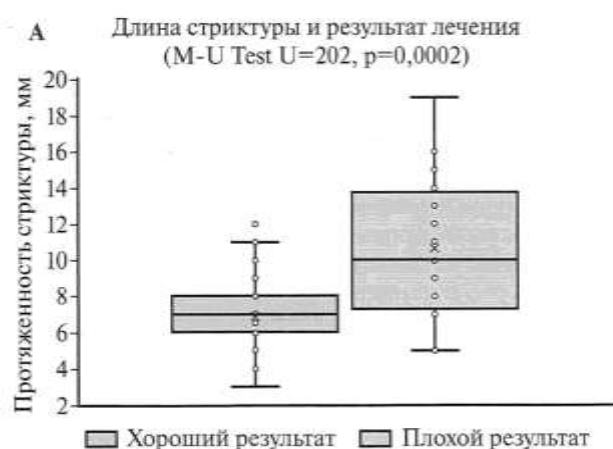
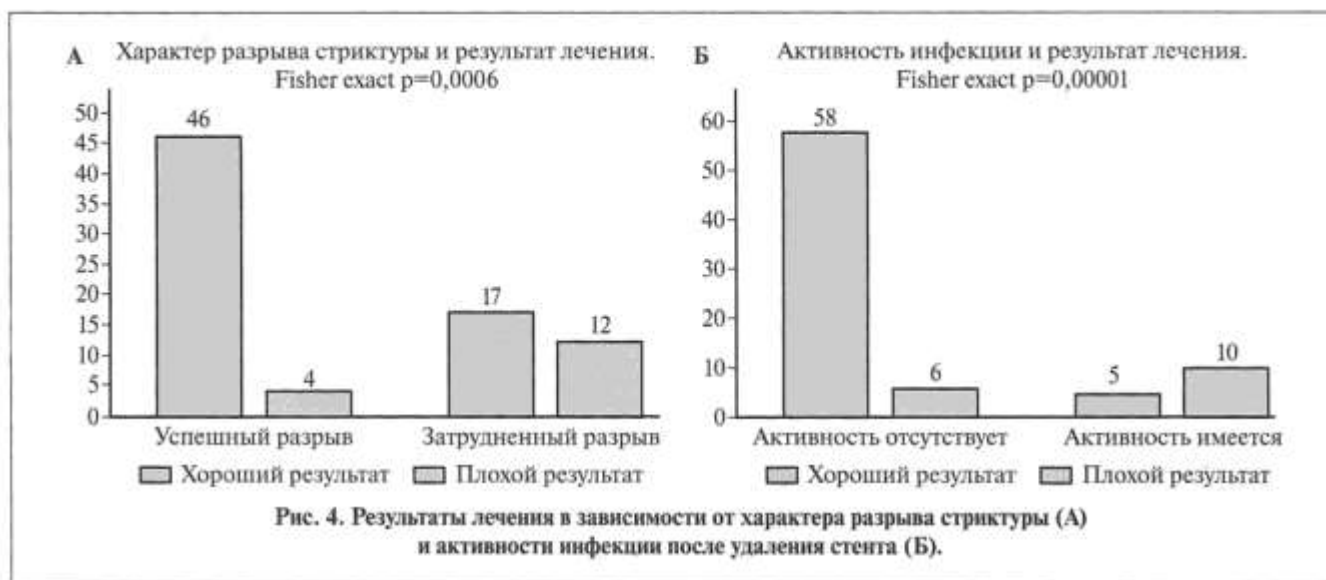


Рис 3. Результаты дилатации стриктуры в зависимости от длины стриктуры в целом (А) и при стриктурах до 10 мм и 10 мм и более (Б)



В посевах мочи пациентов этой группы наиболее часто присутствовали *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *E. coli*, практически всегда в виде микробной ассоциации. Д. П. Гладин и соавт. [14] отмечают, что наибольшую воспалительную активность при хирургической патологии органов мочевой системы у детей имеют именно эти виды микроорганизмов.

С. Н. Зоркин и соавт. [15, 16] выявили предикторы успеха баллонной дилатации стриктуры мочеточника у детей 12 месяцев: протяженность стриктуры и площадь стеноза мочеточника. Наиболее достоверными прогностическими значениями успешного лечения оказались протяженность стенозированного участка менее 1,8 мм и площадь стеноза менее 96,8%. Условием неудачи указаны стеноз диаметром менее 0,7 мм и площадью более 99%. В качестве положительных интраоперационных признаков, которые позволяют прогнозировать успех вмешательства у детей 8 месяцев, были определены коэффициент стеноза менее 20% и площадь стеноза менее 30% на расправленном баллоне. Прогностические признаки неэффективности для детей этой возрастной группы включали участок обструкции более 1,5 см, коэффициент стеноза выше 40% и площадь стеноза выше 50% на расправленном баллоне. Авторы справедливо отмечают, что оценка зоны обструкции при выполнении дилатации является необходимым диагностическим этапом, который служит достоверным методом прогнозирования успеха лечения.

Частота положительных результатов однократной баллонной дилатации в нашей работе составила 79,7%, что позволяет поставить метод в один ряд по эффективности с традиционными хирургическими вмешательствами на мочеточнике, используемыми при лечении мегауретера, что особенно важно с учетом раннего возраста большинства пациентов [17]. О. Н. Зубань и соавт. [18], проведя баллонную дилатацию стриктуры верхней части мочеточника 30 взрослым пациентам, получили схожие результаты – эффективность составила 73,3% [18]. Пациентов с сохраняющимся уретерогидронефрозом без технических трудностей в дальнейшем успешно оперируют открыто [19].

Режущий баллон применен в 6 случаях при первичной дилатации. Более широкое использование этого метода наиболее вероятно при повторной процедуре у пациентов с затрудненным разрывом стриктуры. Так, ряд авторов [10, 20] считают что использование режущего баллонного катетера позволит существенно повысить эффективность

баллонной дилатации, особенно в группе пациентов с сохраняющейся более 15 мин талией на обычном баллонном наконечнике. Некоторые исследователи описывают появление пузырно-мочеточникового рефлюкса после процедуры дилатации. Так, R. M. Romero et al. [21] выявили пузырно-мочеточниковый рефлюкс в 5 (17%) мочеточниках из 29 после баллонной дилатации. L. García-Aparicio et al. [22] доказывают, что риск появления рефлюкса выше у пациентов с диагностированным до дилатации парауретеральным дивертикулумом и у детей с двусторонним мегауретером. Вместе с тем N. Capozza et al. [10] считают риск формирования рефлюкса даже после дилатации режущим баллоном был незначительным и не требующим обязательного выполнения микционной цистографии в отдаленные сроки. В нашем исследовании пузырно-мочеточниковый рефлюкс после баллонной дилатации констатирован в 4 (4,35%) из 92 мочеточников. Цистография при контрольном обследовании была выполнена всем пациентам.

Заключение. Эффективность однократной баллонной дилатации у детей с первичным обструктивным мегауретером составила 79,7%. Продемонстрирован высокий профиль безопасности и эффективности малоинвазивного вмешательства. Прогнозировать результат баллонной дилатации можно, имея данные о длине стриктуры мочеточника и характере проведения дилатации. Успех баллонной дилатации при короткой (до 10 мм) стриктуре мочеточника достигнут у 91,8% детей, неудачный результат при стриктуре длиной более 10 мм констатирован у 61,2% пациентов. Быстрое расправление баллонного наконечника явилось предиктором хорошего результата у 92% детей, при устойчивости стриктуры мочеточника к дилатации положительная динамика отсутствовала в 41,4% случаев.

При высокой активности мочевой инфекции после удаления стента неудовлетворительный результат дилатации получен в 66,7% случаев.

Цистография позволила диагностировать пузырно-мочеточниковый рефлюкс, развившийся *de novo*, в 4,75% мочеточников. Длительность катетеризации во время стентирования не влияла на активность мочевой инфекции, поэтому безкатетерное ведение пациентов следует рассматривать как предпочтительную тактику. Недостатком исследования следует признать небольшое число пациентов, выполнение операций разными хирургами. В слепых рандомизированных исследованиях можно точнее оценить эффективность

и безопасность баллонной дилатации стриктуры мочеточника. Эти данные позволяют закрепить баллонную дилатацию как метод первой линии в лечении обструктивного мегауретера у детей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yushko E.I. Megaureter in children: terminology, classification, clinic, diagnosis, treatment. Vestnik VGMU. 2006;5(4):65–71. Russian (Юшко Е.И. Мегауретер у детей: терминология, классификация, клиника, диагностика, лечение. Вестник ВГМУ. 2006;5(4):65–71).
2. Anheuser P., Kranz J., Steffens J., Beetz R. [Primary megaureter]. Urologie A. 2013;52(1):33–38. Doi: 10.1007/s00120-012-3081-5.
3. Dubrov V.I., Bondarenko S.G. Laparoscopic ureteral reimplantation in megaureter's treatment in children. Medical journal. 2018(2):47–51. Russian (Дубров В.И., Бондаренко С.Г. Лапароскопическая реимплантация мочеточника при лечении мегауретера у детей. Медицинский журнал. 2018(2):47–51).
4. Shamsiev A.M., Daniyarov E.S., Babanin I.L., Shamsiev Zh. A. Effectiveness of endoscopic treatment of obstructive uropathies in children. Children surgery. 2012(4):4–6. Russian (Шамсиев А.М., Данияров Э.С., Бабанин И.Л., Шамсиев Ж.А., Ибрагимов Ш.Ш. Эффективность эндоскопического лечения обструктивных уропатий у детей. Детская хирургия. 2012(4):4–6).
5. Gubarev V.I., Zorkin S.N., Sal'nikov V. Yu., Filinov I.V., Petrov E.I., Malikov Sh.G. et al. Effectiveness of high pressure balloon dilatation in obstructive uropathies treatment in children. Pediatry. J. named G.N. Speransky. 2017;96(5):152–156. Doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-152-156. Russian (Губарев В.И., Зоркин С.Н., Сальников В.Ю., Филинов И.В., Петров Е.И., Маликов Ш.Г. и др. Эффективность баллонной дилатации высокого давления при лечении обструктивных уропатий у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017;96(5):152–156. Doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-152-156).
6. Pingoud E.G., Bagley D.H., Zeman R.K., Glancy K.E., Pais O.S. Percutaneous antegrade bilateral dilation and stent placement for internal drainage. Radiology. 1980;134(3):780. Doi: 10.1148/radiology.134.3.7355234.
7. Angerri O., Caffarati J., Garat J.M., Villavicencio H. Primary obstructive megaureter: initial experience with endoscopic dilatation. J Endourol. 2007;21(9):999–1004. Doi: 10.1089/end.2006.0122.
8. Osipov I.B., Lebedev D.A. Minimally invasive treatment of obstructive megaureter in children. Theses of III Congress children urologist-andrologist (Moscow, 20–21 apr. 2013). Russian (Осипов И.Б., Лебедев Д.А. Малоинвазивное лечение обструктивного мегауретера у детей. Материалы III съезда детских урологов-андрологов (Москва, 20–21 апреля 2013 г.). 2013:115).
9. Sal'nikov V.Yu., Gubarev V.I., Zorkin S.N., Filinov I.V., Petrov E.I. Endoscopic high pressure balloon dilatation as treatment method of primary obstructive megaureter in children. Pediatry. J. named G.N. Speransky. 2016;95(5):48–52. Russian (Сальников В.Ю., Губарев В.И., Зоркин С.Н., Филинов И.В., Петров Е.И. Эндоскопическая баллонная дилатация высокого давления как метод лечения первичного обструктивного мегауретера у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016;95(5):48–52).
10. Capozza N., Torino G., Nappo S., Collura G., Mele E. Primary obstructive megaureter in infants: our experience with endoscopic balloon dilatation and cutting balloon ureterotomy. J Endourol. 2015;29(1):1–5. Doi: 10.1089/end.2013.0665.
11. García-Aparicio L., Blázquez-Gómez E., Martín O., Palazón P., Manzanares A., García-Smith N., et al. Use of high-pressure balloon dilatation of the ureterovesical junction instead of ureteral reimplantation to treat primary obstructive megaureter: is it justified? J Pediatr Urol. 2013;9(6 Pt B):1229–1233. Doi: 10.1016/j.jpuro.2013.05.019.
12. Bujons A., Saldaña L., Caffarati J., Garat J.M., Angerri O., Villavicencio H. Can endoscopic balloon dilatation for primary obstructive megaureter be effective in a long-term follow-up? J Pediatr Urol. 2015;11(1):37.e1–6. Doi: 10.1016/j.jpuro.2014.09.005.
13. Chiarenza S.F., Blevie C., Zolpi E., Battagliano F., Fasoli L., Bucci V. Endoscopic balloon dilatation of primary obstructive megaureter: method standardization and predictive prognostic factors. Pediatr Med Chir. 2019;41(2):25–28. Doi: 10.4081/pmc.2019.219.
14. Gladin D.P., Lifanova M.V., Lebedeva N.D. Urine microflora and severity of infection in children with surgical pathology. Forcipe. 2019;2(3):3–13. Russian (Гладин Д.П., Лифанова М.В., Лебедева Н.Д. Микрофлора мочи и тяжесть инфекции у детей с хирургической патологией. Forcipe. 2019;2(3):3–13).
15. Zorkin S.N., Galuzinskaya A.T., Filinov I.V., Petrov E.I. Prognostic factors of the effectiveness high pressure balloon dilatation in primary obstructive megaureter in children of early age. Theses of X anniversary Russian children urology and andrology School. Moscow, «Uromedia-Press». 2022:11–12. Russian (Зоркин С.Н., Галузинская А.Т., Филинов И.В., Петров Е.И. Прогностические факторы эффективности баллонной дилатации высокого давления при первичном обструктивном мегауретере у детей раннего возраста. X Юбилейная Всероссийская Школа по детской урологии-андрологии. Сборник тезисов. Москва, ИД «Уромедиа». 2022:11–12).
16. Galuzinskaya A.T., Zorkin S.N. Endoscopic balloon dilatation of primary obstructive megaureter in children: standardisation of method and prognostic mean factors. Russian pediatric journal. 2021;24(S):16–17. Russian (Галузинская А.Т., Зоркин С.Н. Эндоскопическая баллонная дилатация при первичном обструктивном мегауретере у детей: стандартизация метода и прогностически значимые факторы. Российский педиатрический журнал. 2021;24(S):16–17).
17. Lolaeva B.M., Dzheliev I.Sh. Results of conservative, endoscopic, surgery methods of treatment obstructive megaureter in early-age children. Vestnik VolgGIMU. 2020;73(1):169–172. Russian (Лолаева Б.М., Джелиев И.Ш. Результаты консервативного, эндоскопического, хирургического методов лечения обструктивного мегауретера у детей раннего возраста. Вестник ВолгГМУ. 2020;73(1):169–172).
18. Zuban' O.N., Skorniyakov S.N., Borodin E.P., Novikov B.I., Medvinskiy I.D., Arkanov L.V. et al. Endoscopic methods of ureteral strictures correction. Urology. 2013(3):57–60. Russian (Зубань О.Н., Скорняков С.Н., Бородин Э.П., Новиков Б.И., Медвинский И.Д., Арканов Л.В. и др. Эндоскопические методы коррекции стриктур мочеточника. Урология. 2013(3):57–60).
19. Osipov I.B., Lebedev D.A. Balloon dilation of ureteral stricture for obstructive megaureter in children. Pediatry. J. named G.N. Speransky. 2016;7(S):207–208. Russian (Осипов И.Б., Лебедев Д.А. Баллонирование стриктуры мочеточника при обструктивном мегауретере у детей. Педиатр. 2016;7(S):207–208).
20. Smeulders N., Yankovic F., Chippington S., Cherian A. Primary obstructive megaureter: cutting balloon endo-ureterotomy. J Pediatr Urol. 2013;9(5):692.e1–2. Doi: 10.1016/j.jpuro.2013.04.010.
21. Romero R.M., Angulo J.M., Parente A., Rivas S., Tardáguila A.R. Primary obstructive megaureter: the role of high pressure balloon dilatation. J Endourol. 2014;28(5):517–523. Doi: 10.1089/end.2013.0210.
22. García-Aparicio L., Blázquez-Gómez E., de Haro I., García-Smith N., Bejarano M., Martín O., et al. Postoperative vesicoureteral reflux after high-pressure balloon dilatation of the ureterovesical junction in primary obstructive megaureter. Incidence, management and predisposing factors. World J Urol. 2015;33(12):2103–2106. Doi: 10.1007/s00345-015-1565-9.

Поступила 15.04.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 15.04.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

BALLOON DILATION TREATMENT OF PRIMARY OBSTRUCTIVE MEGAURETER IN CHILDREN

D.A. Lebedev, I.B. Osipov, M.I. Komissarov, S.A. Sarychev, L.A. Alekseeva, M.V. Lifanova, N.V. Nesterova

Department of Urology Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation (Rector: MD, Professor, Ivanov D.O.), Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: D.A. Lebedev – Cand.Med.Sci., MD, PhD, associate professor Urology Department's of FSBEI HE Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: Urolog.Lebedev@gmail.com

Purpose: Investigation of the results of ureteral stricture single balloon dilation in children with primary obstructive megaureter.

Materials and methods. Since 2012 to 2020 79 children (65 boys and 15 girls) with primary obstructive megaureter of II and III grades who had 92 affected ureters were operated on by method of ureteral stricture balloon dilatation. Duration of postoperative stenting period was Me=68 [48; 91] days, bladder catheterization period – Me=15 [5; 61] days. Follow-up was from 1 to 10 years.

Results. There were no intraoperative complications in the group of investigation. Pyelonephritis exacerbation in the early postoperative period occurred in 15 cases (18,98%). Control comprehensive examination

revealed that urodynamics of 63 children (79,74%) tended to normalization what persisted in the future. There was no positive dynamics in 16 cases (20,25%). Vesico-ureteral reflux was revealed in 4 cases.

Discussion. Assessment of impact of various predictors (passport, urodynamic, infectious, anatomic, operation and postoperative period characteristics) on the treatment results proved that the effectiveness of the procedure depends on the following factors: ureteral stricture length (M-U Test $U=202,5$ $p=0,0002$) and

features of the stricture rapture during ballooning (Fisher exact $p=0,0006$). There was significant difference in results in the group of up to 10 mm inclusive stricture length and the longer stricture group (Fisher exact $p=0,00001$). High activity of pyelonephritis in postoperative period was the predictor of adverse outcome (Fisher exact $p=0,00001$).

Conclusion. Practically 80% of children with primary obstructive megaureter may be reliably cured by the method of ureteral stricture balloon dilation. The risk of intervention failure is greatly increased in case of the stricture length is more than 10 mm and technical difficulties of ballooning indicating a high resistance of the narrowed portion of the ureter to dilation.

Key words: *obstructive megaureter, balloon dilation, children*

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Lebedev D.A., Osipov I.B., Komissarov M.I., Sarychev S.A., Alekseeva L.A., Lifanova M.V., Nesterova N.V. Balloon dilation treatment of primary obstructive megaureter in children. Urologia. 2023;1:76–82

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.1.76-82>

Информация об авторах:

Лебедев Д.А. — к.м.н., детский уролог-андролог высшей категории, доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: Urolog.Lebedev@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4078-5116

Осипов И.Б. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: osipovnir@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1170-3436

Комиссаров М.И. — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: angio.gpma@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4788-7561

Сарычев С.А. — к.м.н., врач-детский уролог-андролог отделения урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный

педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: serg_sarychev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8723-2976

Алексеева Л.А. — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: k2madicin@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1006-828X

Лифанова М.В. — ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: maria.lifanova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1626-7255

Нестерова Н.В. — старший лаборант кафедры урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalya-spring@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0296-1126

Authors information:

Lebedev D.A. — Cand.Med.Sci., MD, PhD, associate professor Urology Department's of FSBEI HE Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: Urolog.Lebedev@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4078-5116

Osipov I.B. — Doctor Med.Sci., MD, PhD, professor, Urology Department's Head of FSBEI HE Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: osipovnir@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1170-3436

Komissarov M.I. — Cand.Med.Sci., MD, PhD, associate professor, Cardiovascular surgery Department's of FSBEI HE Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: angio.gpma@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4788-7561

Sarychev S.A. — Cand.Med.Sci., MD, PhD, children surgeon-urologist Urology Department's of FSBEI HE Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: serg_sarychev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8723-2976

Alekseeva L.A. — Cand.Med.Sci., MD, PhD, associate professor Urology Department's of FSBEI HE Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: k2madicin@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1006-828X

Lifanova M.V. — assistant professor Urology Department's of FSBEI HE Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: maria.lifanova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1626-7255

Nesterova N.V. — senior laboratory assistant Urology Department's of FSBEI HE Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: natalya-spring@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0296-1126

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

А. Г. Мартов¹⁻³, С. В. Дутов^{1,2}, Ш. З. Хайридинов², С. К. Яровой^{1,4}, А. С. Андронов^{1,2},
С. И. Козачихина¹, М. М. Адилханов¹, С. Э. Восканян⁵

ПЕРКУТАННАЯ НЕФРОЛИТОТРИПСИЯ У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д. Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач — д.м.н. А. В. Мищенко), Москва, Россия; ² кафедра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (зав. кафедрой — чл.-корр. А. Г. Мартов), Москва, Россия; ³ МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова (директор — акад. РАН А. А. Камалов), Москва, Россия; ⁴ НИИ урологии им Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ (директор — чл.-корр. РАН О. И. Аполихин), Москва, Россия; ⁵ Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (руководитель — чл.-корр. РАН С. Э. Восканян), Москва, Россия

Автор для связи: А. Г. Мартов — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, ведущий научный сотрудник отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнева» ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: martovalex@mail.ru

Работа посвящена клиническому наблюдению выполнения перкутанной нефролитотрипсии пациенту, перенесшему трансплантацию печени. При иммунодефиците любой этиологии одномоментная нетяжелая травма почки менее опасна по сравнению с инфекционно-воспалительными осложнениями, которые у таких пациентов закономерно протекают тяжелее, чем у пациентов с условно-сохранной иммунной системой. Исходя из этих рассуждений, пациенту была выполнена перкутанная нефролитотрипсия, позволившая удалить камень размером 2,5 см одномоментно без осложнений. В статье подробно описаны особенности выбора оперативного лечения и тактика ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: перкутанная нефролитотрипсия, трансплантация печени

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Мартов А.Г., Дутов С.В., Хайридинов Ш.З., Яровой С.К., Андронов А.С., Козачихина С.И., Адилханов М.М., Восканян С.Э. Перкутанная нефролитотрипсия у пациента, перенесшего трансплантацию печени. Урология. 2023;1:83–87

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.83-87>

Одной из центральных проблем современной клинической медицины является оказание помощи коморбидным пациентам. Вариантов сочетания разных заболеваний у одного пациента огромное количество, и вряд ли целесообразно рассматривать их путем перебора. Наибольшую актуальность имеют ситуации, когда одно заболевание налагает существенные ограничения на лечение другого.

Современная урология развивается по пути совершенствования высокотехнологичных малоинвазивных методов, позволяющих оперировать пациентов, которым ранее оперативное вмешательство выполнялось только по жизненным показаниям. Да и сами пациенты изменились. Например, в общей клинической практике сейчас нередко встречаются реципиенты почечного и печеночного трансплантата. Качественный подбор органа и адекватно проводимая иммуносупрессивная терапия позволяют таким пациентам достигать высокой степени реабилитации на протяжении многих лет, а иногда и десятилетий. Однако сопутствующие заболевания, в том числе и урологической сферы, актуальность свою у них не теряют.

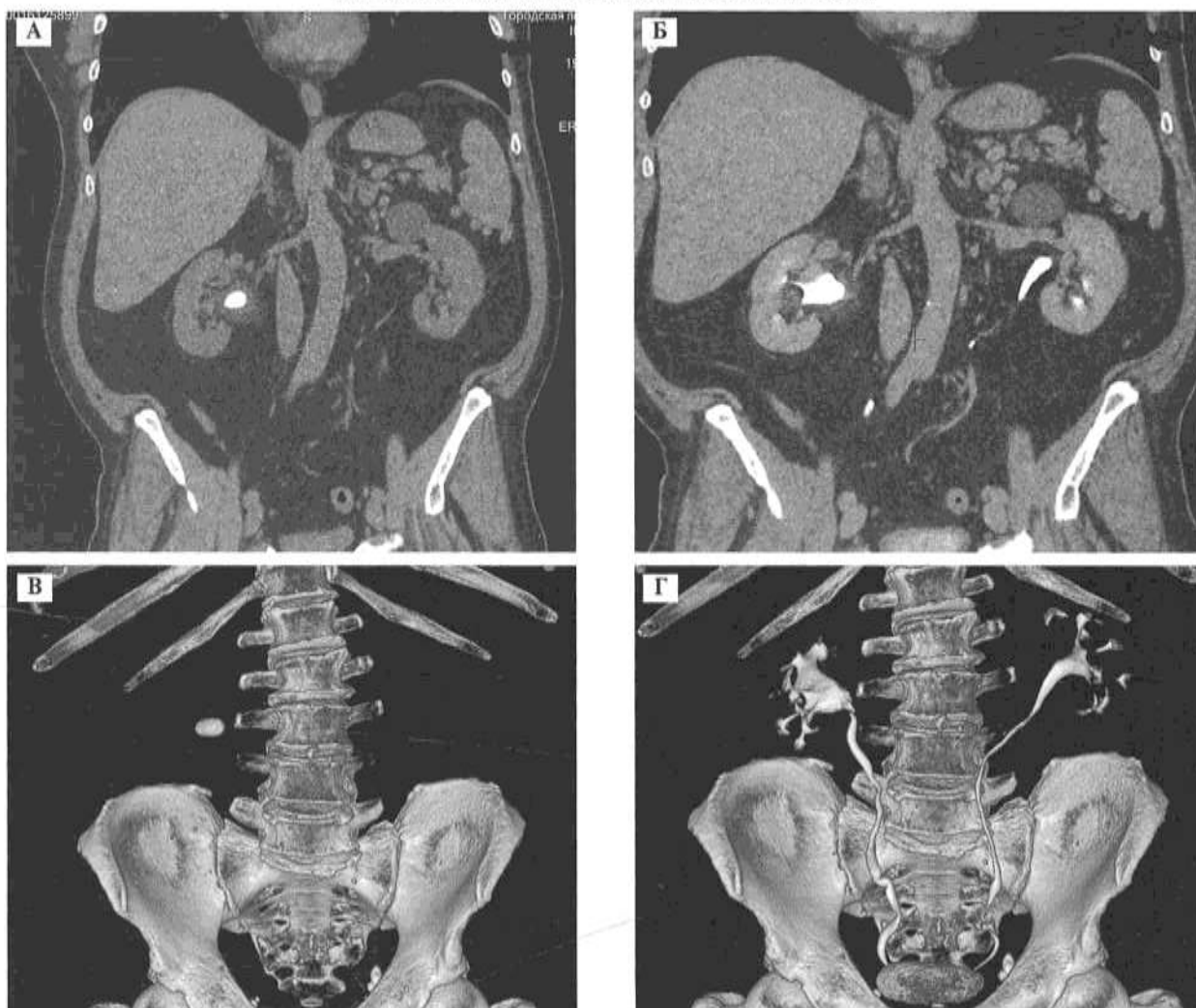
Урологическая помощь пациентам трансплантологического профиля несомненно имеет свои особенности, незнание которых иногда вынуждает хирурга вовсе отказаться от планового вмешательства из-за страха перед осложнениями.

В литературе эти вопросы оказания урологической помощи пациентам с иммунодефицитом, в том числе и после трансплантации органов, освещены недостаточно и несколько однобоко. Имеется довольно обширный пласт статей, посвященных урологическим осложнениям трансплантации почки, прежде всего реконструктивно-пластическим операциям при некрозе или стриктуре мочеточника трансплантата [1–3]. Практически все эти вмешательства проводятся на базе трансплантологических клиник, где есть собственное отделение гемодиализа, а также возможность лабораторной оценки концентрации циклоспорина и такролимуса, что недоступно большинству урологических клиник. Однако вопросы урологических вмешательств в отношении реципиентов печеночного или легочного трансплантата практически не рассмотрены [4, 5]. Потому представляет определенный научный и практический интерес клиническое наблюдение успешного оперативного лечения нефролитиаза у пациента, ранее перенесшего трансплантацию печени.

Множество частных вопросов, касающихся оперативного лечения нефролитиаза у реципиента печеночного трансплантата можно свести к трем основным:

1. Какие могут быть ограничения и противопоказания к оперативному лечению нефролитиаза со стороны печеночного трансплантата?

Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография почек (А – нативная, Б – с контрастированием, В – 3D реконструкция нативная, Г – 3D реконструкция с контрастированием).
Конкремент лоханки правой почки размером до 2,3 см



2. Каковы особенности выбора методики удаления конкремента с учетом печеночного трансплантата и медикаментозно индуцированного иммунодефицита?
3. Какова тактика медикаментозной терапии?

Попытаемся дать развернутые ответы на эти вопросы, анализируя представленное ниже клиническое наблюдение.

В 2021 г. во 2-е урологическое отделение ГKB им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ был госпитализирован пациент С. 63 лет, предъявлявший жалобы на постоянные тянущие боли в поясничной области справа. Из анамнеза известно, что в декабре 2019 г. пациенту выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) по поводу цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита В и гепатоцеллюлярной карциномы печени T2N0M0, BCLC A, II стадии. Пациент на постоянной основе получал иммуносупрессивную и противовирусную терапию по схеме: Такролимус по 0,5 мг 1 раз в сутки, Эверолимус по 1 мг 2 раза в сутки, Энтекавир по 0,5 мг 1 раз в сутки. Также пациент принимал Метформин 850 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки по поводу сахарного диабета 2 типа, развившегося после ОТП.

Больному проведено стандартное предоперационное комплексное клиничко-лабораторное обследование. При обследовании показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, а также основные биохимические показатели крови в пределах

нормы. Признаков печеночной недостаточности выявлено не было (билирубин общий – 4,5 мкмоль/л, альбумин – 31 г/л, АЛТ – 33 ЕД/л, АСТ – 27 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 44 ЕД/л). Показатели свертывания крови без патологических изменений (АЧТВ – 35 с, фибриноген – 3,74 г/л, МНО – 0,96, протромбиновое время – 11,1 с, тромбоциты – $187 \times 10^9/\text{л}$). При посеве мочи данных за бактериурию не получено. Также исключен биохимический рецидив рака печени (альфа-фетопротеин – 5,2 МЕ/мл).

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) мочевыводящих путей и мультиспиральной компьютерной томографии почек с внутривенным контрастированием в лоханке правой почки выявлен конкремент размером до 2,5 см, плотностью 500 ЕД по Хаунсфилду, нарушавший отток мочи из почки (рис. 1).

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания, лабораторных и инструментальных методов исследования пациенту установлен диагноз: мочекаменная болезнь, камень правой почки, хронический пиелонефрит (ремиссия), состояние после ОТП от 06.12.2019 по поводу цирроза печени в исходе хронического гепатита В, гепатоцеллюлярная карцинома печени T2N0M0, BCLC A, II стадия, bridge-терапия (ТАХЭ+сорafenиб), сахарный диабет 2 типа.

Перед оперативным вмешательством с целью антибактериальной профилактики назначен ципрофлоксацин по 400 мг 2 раза в сутки внутривенно. В качестве профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений выбран эноксапарин натрия по 4000 Анти-ХА МЕ (0,4 мл) подкожно 1 раз в сутки.

Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) выполнена в рентгеноперационной под эндотрахеальным наркозом. После цистоскопии и ретроградной катетеризации почки мочеточниковым катетером № 6 F на стороне планируемого оперативного вмешательства произведена ретроградная уретеропиелография, при которой в лоханке правой почки выявлен дефект наполнения, соответствующий расположению и размеру камня. Далее в положении на животе выполнена пункция чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) под контролем электронно-оптического преобразователя через нижнюю группу чашечек (рис. 2). По струне-проводнику произведено бужирование пункционного хода тefлоновыми бужами до размера 24 F, установлен кожух Amplatz. При ревизии в лоханке правой почки выявлен единичный конкремент размером до 2,5 см, подверженный ультразвуковой литотрипсии и литоэкстракции. При контрольной рентгеноскопии и панорамной нефроскопии резидуальных фрагментов не выявлено. Интраоперационная кровопотеря была минимальной. Правая почка дренирована нефростомическим дренажем № 20 F с баллоном на 5 мл. Мочеточниковый катетер также был оставлен в правой почке. Время операции составило 35 мин.

Послеоперационный период протекал гладко. На 1-е сутки после операции выполнена контрольная обзорная урография, по данным которой теней, подозрительных на резидуальные фрагменты конкрементов, выявлено не было (рис. 3). Мочеточниковый и уретральный катетеры удалены на 1-е сутки. На 2-е сутки после операции пациенту взяты контрольные анализы крови, которые показали отсутствие воспалительной реакции. На 3-и сутки пациенту начато дробное пережатие нефростомического дренажа. Осложнений отмечено не было, в связи с чем нефростомический дренаж был удален. Достигнуто полное заживление нефростомического свища. При контрольном ультразвуковом исследовании нарушения оттока мочи, резидуальных фрагментов выявлено не было. На 4-е сутки послеоперационного периода пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара под амбулаторное наблюдение врачом-урологом.

Рецидивирующий болевой синдром по типу почечной колики и вялотекущий пиелонефрит служат абсолютным показанием к оперативному лечению нефролитиаза. Поэтому обсуждаться может лишь выбор операции – перкутанной или трансуретральной контактной нефролитотрипсии, дистанционной ударно-волновой литотрипсии, лапароскопической/ретроперитонеоскопической пиелолитотомии? Столь обширный выбор методик можно существенно упростить, если обратить внимание, что одни позволяют одномоментно извлекать конкремент из просвета чашечно-лоханочной системы, но сопровождаются механической травмой почки, другие предполагают разрушение камня без механической травмы почки, но сопровождаются повышенным риском частичного блока почки и обструктивного пиелонефрита на фоне миграции фрагментов конкремента. При иммунодефиците любой этиологии, в том числе и медикаментозно индуцированном, одномоментная нетяжелая травма почки существенно менее опасна по сравнению с инфекционно-воспалительными осложнениями, которые у таких пациентов закономерно протекают тяжелее, чем у пациентов с условно-сохранной иммунной системой. По тем же соображениям многоэтапное лече-

Рис. 2. Рентгеноскопия (во время операции, в положении на животе): выполнена ретроградная уретеропиелография. В лоханке правой почки определяется дефект наполнения контрастного препарата, соответствующий конкременту размером до 2,3 см. Пункционная игла при выполнении доступна через нижнюю группу чашечек



Рис. 3. Обзорная урография (после операции): в проекции правой почки определяется тень нефростомического дренажа. Теней, подозрительных на конкременты, не выявлено



ние в данной ситуации уступает одноэтапному, но более травматичному. Нетяжелая механическая травма почки (а оперативная травма почки по определению не может быть тяжелой, иначе лечение станет опасней болезнью) практически никогда не дает посттравматической нефропатии, тем более прогрессирующего интерстициального фиброза.

Дистанционная литотрипсия является наименее инвазивным способом оперативного лечения нефролитиаза, однако данный метод часто сопряжен с необходимостью выполнения повторных сеансов (что может провоцировать образование гематом почки), а также формированием «каменной дорожки» в мочеточнике, предрасполагающей к развитию почечных колик и атак пиелонефрита, что весьма нежелательно для пациентов, находящихся на иммуносупрессии [6–8].

При трансуретральной нефролитотрипсии всегда повышен риск воспалительных осложнений за счет резкого повышения внутрилоханочного давления при использовании принудительной активной ирригации в процессе вмешательства [9].

Стандартным методом оперативного удаления камней почек размером более 2 см, согласно рекомендациям Европейским Ассоциацией урологов, является перкутанная нефролитотрипсия. Гибкая уретероскопия также применима при конкрементах подобного размера, однако вероятность дополнительных вмешательств и стентирования выше, чем при ПНЛ [10]. Исходя из этих рассуждений, пациенту выполнена перкутанная нефролитотрипсия, позволившая удалить камень одномоментно.

Нормально функционирующий печеночный трансплантат никаких ограничений на урологическую тактику не налагает. Проблемы начинаются, если функция трансплантата снижена. Отсюда следует обязательность предоперационной оценки уровня билирубина, альбумина сыворотки крови, коагулограммы (включая международное нормализованное отношение [МНО]) (это показатели адекватности функции трансплантата), трансаминаз (показатели цитолиза и активности гепатита), щелочной фосфатазы (показатель холестаза).

Для оценки риска оперативного вмешательства в отношении пациентов с нарушенной функцией печени разработаны шкалы, основанные на интегральной оценке клинических и лабораторных показателей. Шкалы Child–Turcotte и Child–Turcotte–Pugh (Чайлд–Тюркотт и Чайлд–Тюркотт–Пью) включают оценку пяти показателей: билирубин, альбумин, протромбиновое время, выраженность асцита, стадия печеночной энцефалопатии. В зависимости от выраженности изменений каждый показатель оценивается от 1 до 3 баллов. Сумма баллов менее 6 по Чайлд–Тюркотт–Пью, что полностью соответствует группе А по Чайлд–Тюркотт, свидетельствует о компенсации печеночной недостаточности и сохранности белково-синтетической функции печени. Таким пациентам может быть выполнено плановое оперативное лечение нефролитиаза.

Несколько менее известна в общей клинической практике, но широко применяется при трансплантации печени шкала MELD (Model for End Stage Liver Disease), представляющая математическую формулу, включающую три показателя – билирубин, креатинин, МНО. Индекс MELD, составляющий 10–19, примерно соответствует группе А по Чайлд–Тюркотт. При больших значениях индекса MELD пациента планово оперировать по поводу нефролитиаза нежелательно.

Трансплантация печени предполагает пожизненную иммуносупрессивную терапию, которая в большинстве случаев трехкомпонентна и включает ингибитор кальцинейрина (циклоsporин, такролимус), микофенолат и глюкокортикоид (обычно метилпреднизолон). Первый компонент обладает узким терапевтическим интервалом, что в сочетании с печеночным метаболизмом, системой цитохрома Р-450 и обилием лекарственных взаимодействий делает его потенциально опасным. Передозировка чревата многочисленными побочными действиями, наибольшую значимость среди которых имеет нефротоксичность. Недостаток угрожает развитием реакции отторжения трансплантата. Такие риски вынуждают регулярно конт-ролировать сывороточную концентрацию этих препаратов с коррекцией дозировки при необходимости. В настоящее время подавляющее большинство пациентов получает такролимус, что связано с его лучшим профилем безопасности по сравнению с циклоспорин. Нормальной считается сывороточная концентрация такролимуса 6–8 нг/мл. Целесообразно проконтролировать ее на этапе предоперационного обследования, так как это некоторая гарантия

нормальной функции трансплантата в послеоперационном периоде. Разумеется, нельзя произвольно изменять схему иммуносупрессии, даже при развитии у пациента инфекционно-воспалительных осложнений.

Фармакологические особенности ингибиторов кальцинейрина делают крайне нежелательным назначение лекарственных средств, конкурирующих с ними за ферментные системы метаболизма. Среди противомикробных средств это макролиды и азолы. С точки зрения органической химии такролимус вообще может быть классифицирован как макролид, так как является полициклическим лактоном. Однако ни азолы, ни макролиды не являются препаратами выбора для профилактики и лечения послеоперационного пиелонефрита, потому ограничения представляются формальными.

Выраженность иммуносупрессии у пациентов, получающих поддерживающую терапию (но не индукционную или антикризовую), весьма умеренна. Поэтому никаких редких и экзотических возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, встречающихся при тяжелом иммунодефиците, опасаться не следует. Антибактериальная профилактика должна проводиться теми же препаратами, что и пациентам с условно-сохранной иммунной системой. Разумеется, в данной ситуации очень желателен бактериологический анализ мочи с антибиотикограммой, что позволит минимизировать риск неудачи.

Однако два ограничения все же есть: нецелесообразно назначение цефотаксима и цефоперазона. Первый из них проходит печеночный метаболизм с образованием активного метаболита. При адекватно функционирующем печеночном трансплантате официального запрета на использование этого препарата нет, однако в изучаемой клинической ситуации невозможно предсказать, какой процент введенного лекарственного средства трансформируется в активную форму. Кроме того, это дополнительная нагрузка на трансплантат, которую вполне можно избегать. Второй – единственный из цефалоспоринов, имеющий практически полностью печеночный путь выведения, а также он способен потенцировать эффекты антикоагулянтов. Официального запрета на его назначение реципиентам печеночного трансплантата нет, однако это тоже дополнительная нагрузка на трансплантат и ненужный риск геморрагических осложнений.

В заключение несколько практических рекомендаций:

При иммунодефиците, по нашему мнению, бояться следует не травмы почки, а атак пиелонефрита, особенно повторных. Предпочтительнее одномоментная операция с большей механической травмой, чем многоэтапное лечение с меньшей механической травмой, но большим риском обструктивного пиелонефрита.

На этапе предоперационного обследования необходимо убедиться в адекватности функции трансплантата – отсутствии печеночной недостаточности, отсутствии активности вирусного гепатита и адекватности иммуносупрессивной терапии, которую затем без крайней необходимости не изменяют.

Антибактериальную профилактику желательно проводить согласно антибиотикограмме. Предпочтение отдается препаратам, имеющим почечный путь выведения и не проходящим печеночный метаболизм.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liver transplantation. National clinical guidelines. 2013. p. 42. Russian (Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. 2013. С. 42).
2. Perioperative management of patients with concomitant liver diseases. Clinical recommendations. 2018. p. 50. Russian (Периоперационное

ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. Клинические рекомендации. 2018. С. 50).

3. Orazgaliev T.B. Urological complications in kidney transplantation. Bulletin of Surgery of Kazakhstan. 2009;3:31–33. Russian (Оразгалиев Т.Б. Урологические осложнения в трансплантации почки. Вестник хирургии Казахстана. 2009;3:31–33).
4. Serrano-Salazar M., Medina-Zahonero L., et al. Kidney transplantation in patients with chronic kidney disease after a previous lung transplantation. Transplantation proceedings. 2019;51(2):324–327.
5. Wu L.-Y., Liu H. Kidney transplantation after liver transplantation. Hepatobiliary & Pancreatic diseases international. 2016;15(4):439–442.
6. El-Nahas A.R., El-Assmy A.M., Mansour O., Sheir K.Z. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. Eur Urol. 2007;51:1688–1693.
7. Martov A.G., Penyukova I.V., Moskalenko S.A., Penyukov V.G., Penyukov D.V., Balykov I.S. Extracorporeal shockwave lithotripsy of stones in lower calices of kidney. Urologia. 2013;3:10–18. Russian (Мартов А.Г., Пенюкова И.В., Москаленко С.А. и др. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия камней нижней группы чашечек почки. Урология. 2013;3:10–18).
8. Jung G., Jung J., Ahn T., et al. Comparison of retrograde intrarenal surgery versus a single-session percutaneous nephrolithotomy for lower-pole stones with a diameter of 15 to 30 mm: A propensity score-matching study. Korean J Urol 2015;56:525–532.
9. Doizi S., Letendre J., Bonneau C., Gil Diez de Medina S., Traxer O. Comparative study of the treatment of renal stones with flexible ureterorenoscopy in normal weight, obese, and morbidly obese patients. Urology. 2015 Jan;85(1):38–34.
10. EAU Guidelines, 2021

Поступила 21.05.2022
Принята в печать 26.10.2022
Received 21.05.2022
Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY IN A PATIENT AFTER LIVER TRANSPLANTATION

A.G. Martov^{1,2}, S.V. Dutov^{1,2}, Sh.Z. Khayridinov³,
S.K. Yarovoy^{1,4}, A.S. Andronov^{1,2}, S.I. Kozachikhina¹,
M.M. Adilkhanov¹, S.E. Voskanyan⁵

¹GBUZ “City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow” (chief – prof. A.V. Mishchenko), Moscow, Russia; ²Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia (Head – corresponding member of RAS, Ph.D., MD, professor A.G. Martov), Moscow, Russia; ³Research and Educational Center of Moscow State University by Lomonosov (Head of Department – Academician of the RAS, prof. A.A. Kamalov), Moscow, Russia; ⁴N.A. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation (Chief – corresponding member of RAS, prof. Apolikhin O.I.), Moscow, Russia; ⁵Center of Surgery and Transplantation of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia (Chief – corresponding member of RAS, prof. S.E. Voskanyan), Moscow, Russia

Corresponding author: A.G. Martov – corresponding member of RAS, Ph.D., MD, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia, leading researcher at the Department of Urology and Andrology of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Head of the urologic department of GBUZ “City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow”, Moscow, Russia; e-mail: martovalex@mail.ru

The work is devoted to the description of percutaneous nephrolithotomy in a patient who previously underwent liver transplantation. In case of immunodeficiency of any etiology, one-stage non-severe kidney injury is less dangerous compared to infectious and inflammatory complications, which naturally have more severe course compared to in those with intact immune system. Based on these considerations, the patient underwent percutaneous nephrolithotomy, which allowed to remove the stone of 2.5

cm in size without any complications. The choice of surgical treatment and management tactics for this category of patients are described in detail in the article.

Key words: *percutaneous nephrolithotomy, liver transplantation*

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Martov A.G., Dutov S.V., Khayridinov Sh.Z., Yarovoy S.K., Andronov A.S., Kozachikhina S.I., Adilkhanov M.M., Voskanyan S.E. Percutaneous nephrolithotomy in a patient after liver transplantation. Urologia. 2023;1:83–87
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.83-87>

Информация об авторах:

Мартов А.Г. – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ведущий научный сотрудник отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва» ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: martovalex@mail.ru

Дутов С.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, врач отделения урологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва» ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: hammerwise@gmail.com

Хайридинов Ш.З. – ординатор кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия; e-mail: Khayridinov.1995@mail.ru

Яровый С.К. – д.м.н., профессор, врач клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва» ДЗМ; НИИ урологии им Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Москва, Россия; e-mail: Yarovoy.sk@yandex.ru

Андронов А.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, врач отделения урологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва» ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: dr.andronov@mail.ru

Козачихина С.И. – врач отделения урологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва» ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: safondick@gmail.com

Адилханов М.М. – врач отделения урологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва» ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: dr.adilhanov@mail.ru

Воскание С.Э. – член-корр. РАН, д.м.н., руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Author information:

Martov A.G. – corresponding member of RAS, Ph.D., MD, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia, leading researcher at the Department of Urology and Andrology of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Head of the urologic department of GBUZ “City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow”, Moscow, Russia; e-mail: martovalex@mail.ru

Dutov S.V. – Ph.D., assistant at the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, urologist at the Urologic department of GBUZ “City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow”, Moscow, Russia; e-mail: hammerwise@gmail.com

Khayridinov Sh.Z. – resident at the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia; e-mail: Khayridinov.1995@mail.ru

Yarovoy S.K. – Ph.D., MD, professor, clinical pharmacologist of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Andronov A.S. – Ph.D., associate professor at the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, urologist at the Urologic department of GBUZ “City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow”, Moscow, Russia, Moscow, Russia; e-mail: dr.andronov@mail.ru

Kozachikhina S.I. – urologist at the Urologic department of GBUZ “City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow”, Moscow, Russia, Moscow, Russia; e-mail: safondick@gmail.com

Adilkhanov M.M. – urologist at the Urologic department of GBUZ “City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow”, Moscow, Russia, Moscow, Russia; e-mail: dr.adilhanov@mail.ru

Voskanyan S.E. – corresponding member of RAS, Ph.D., MD, Chief of Center of Surgery and Transplantation of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia

А. А. Подойницын¹, Э. А. Мамедов¹, Н. А. Амосов¹, С. В. Гармаш¹, Д. А. Кузнецова¹,
Е. В. Шпотъ², Г. А. Машин², П. Ш. Мальцагова²

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: НЕКРОЗ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТА С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ

¹ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия;

² Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Авторы для связи: Н. А. Амосов — к.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия; e-mail: Nikita_amosov@mail.ru

Описано клиническое наблюдение развития некроза мочевого пузыря после выполнения рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий простаты (ЭАП) у пациента 62 лет с верифицированным диагнозом ДГПЖ. Возникшее осложнение привело к необходимости срочного выполнения оперативного вмешательства в объеме лапаротомии, цистпростатэктомии и двусторонней чрескожной нефростомии. В раннем послеоперационном периоде у пациента возникла интенсивная режущая боль в левой половине живота. При осмотре выявлено поступление тонкокишечного содержимого по отводящему дренажу из малого таза, что послужило основанием для выполнения релапаротомии, ревизии брюшной полости, ушивания перфорации тонкой кишки, ушивания предперфорации тонкой кишки, санации и дренирования брюшной полости в экстренном порядке. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение урологом по месту жительства на 36-е сутки после ЭАП. Спустя 8 мес. после выписки в ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ пациенту была успешно выполнена операция Брикера с целью создания альтернативного пути отведения мочи.

Ключевые слова: эмболизация артерий простаты, гиперплазия простаты, цистпростатэктомия, некроз мочевого пузыря

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Подойницын А.А., Мамедов Э.А., Амосов Н.А., Гармаш С.В., Кузнецова Д.А., Шпотъ Е.В., Машин Г.А., Мальцагова П.Ш. Клиническое наблюдение: некроз мочевого пузыря после эмболизации предстательной железы у пациента с гиперплазией простаты. Урология. 2023;1:88–91

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.88-91>

Рентгенэндоваскулярная эмболизация артерий простаты (ЭАП) — относительно новый и перспективный метод лечения ДГПЖ. Данный метод применяется в России с 2004 г., а с 2019 г. он включен в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ в качестве варианта выбора лечения пациентов с отягощенным соматическим статусом. О высокой эффективности ЭАП свидетельствуют работы отечественных и зарубежных авторов [1–4]. ЭАП — малоинвазивное оперативное вмешательство, не требующее много времени для восстановления пациента.

Однако преимущества ЭАП не исключают риска развития осложнений. По литературным данным, к наиболее часто встречающимся осложнениям относятся острая задержка мочи (2–17%), выраженная боль в промежности, связанная с фокальным некрозом паренхимы простаты (5–13%), трофические изменения прямой кишки, мочевого пузыря, головки полового члена, кожи мошонки, ягодиц (0–5%), гематомы в области артериального доступа (1–3,2%) [1, 5, 6]. Нам удалось найти в литературе только одно наблюдение развития некроза в стенке мочевого пузыря, потребовавшего выполнения хирургического лечения в объеме резекции мочевого пузыря [7].

Мы также впервые столкнулись с ситуацией, требующей срочного оперативного вмешательства в объеме лапаротомии, цистпростатэктомии и двусторонней чрескожной нефростомии, возникшей в результате развития некроза мочевого пузыря после выполнения рентгенэндоваскулярной ЭАП.

Клиническое наблюдение

С 11.05.2021 по 18.06.2021 в урологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на стационарном лечении находился пациент 62 лет с основным диагнозом «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» (ДГПЖ).

Из анамнеза известно, что с 2015 г. пациента беспокоило учащенное и затрудненное мочеиспускание малыми порциями. Диагноз «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» был подтвержден гистологически. Пациенту выполнялась биопсия предстательной железы по поводу повышения общего ПСА до 6,2 нг/мл. Пациент длительно принимал альфа-адреноблокаторы с положительным эффектом, но в течение 2021 г. стал отмечать усиление ирритативных и обструктивных симптомов. Был госпитализирован в урологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в плановом порядке с целью проведения оперативного лечения.

При поступлении состояние удовлетворительное. Количество баллов по Международной системе суммарной оценки заболеваний предстательной железы (IPSS [International Prostate Symptom Score]) составляло 20; индекс качества жизни (QoL) — 4. По данным УЗИ органов мочеполовой системы, объем предстательной железы составил 145 см³, объем остаточной мочи — 110 мл. Показатели урофлоуметрии: максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) — 6 мл/с, средняя скорость (Q_{ave}) — 3,8 мл/с. По результатам клинического анализа крови от 11.05.2021: гемоглобин — 150 г/л, эритроциты — 4,9 • 10¹²/л, тромбоциты — 214 • 10⁹/л, лейкоциты —

9,6 • 10⁹/л; биохимического анализа крови от 11.05.2021: общий белок — 68 г/л, глюкоза — 5,9 ммоль/л, мочеви́на — 6,3 ммоль/л, креатинин — 102 мкмоль/л.

С учетом большого размера предстательной железы и отсутствия технической возможности осуществления лазерной энуклеации пациенту предложена лапароскопическая аденомэктомия. Однако пациент отказался от данного вида оперативного вмешательства. Основываясь на накопленном в урологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского опыте, в качестве альтернативной тактики хирургического лечения пациенту предложено выполнение рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий простаты с целью уменьшения ее размеров и проведения последующей трансуретральной резекции предстательной железы.

13.05.2022 выполнена рентгенэндоваскулярная эмболизация артерий простаты. Установлен уретральный катетер Foley № 22 Ch, баллон которого раздут на 15 мл раствором NaCl 0,9%. Пунктирована правая бедренная артерия по Сельдингеру (Seldinger), в ее просвет установлен интродьюсер 5F. Произведена катетеризация правой внутренней подвздошной артерии. По проводнику 0,014" микрокатетером «Progreat» катетеризована правая нижнепузырная артерия. Микроэмболами Embosphere 500/м (использован 1 флакон) и микросферами Contur 355–500/м выполнена селективная эмболизация артерий, питающих предстательную железу. При рентгенологическом контроле с использованием рентгенконтрастного препарата Омнипак контрастирования эмболизированных сосудов выявлено не было. По проводнику 0,014" микрокатетером Progreat катетеризована левая нижнепузырная артерия. Микроэмболами LifePearl 400/м (использована 1/2 флакона) выполнена селективная эмболизация артерий, питающих предстательную железу. При рентгенологическом контроле с использованием рентгенконтрастного препарата Омнипак контрастирования эмболизированных сосудов выявлено не было.

В течение раннего послеоперационного периода состояние пациента стало прогрессивно ухудшаться. Возникла нарастающая тупая боль в надлобковой области. На четвертые сутки после операции присоединились симптомы общей интоксикации и олигурия. Диурез за сутки составил 350 мл мутной мочи. По результатам клинического анализа крови от 15.05.2021: гемоглобин — 159 г/л, эритроциты — 5,87 • 10¹²/л, тромбоциты — 208 • 10⁹/л, лейкоциты — 15,59 • 10⁹/л; биохимического анализа крови от 15.05.2021: общий белок — 69,6 г/л, глюкоза — 8,4 ммоль/л, мочеви́на — 8,6 ммоль/л, креатинин — 141,6 мкмоль/л. При выполнении ультразвукового исследования брюшной полости 17.05.2021 выявлены признаки кишечной непроходимости: масса жидкого содержимого в расширенных до 40 мм петлях тонкого кишечника. Данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) от 17.05.2021, выполненной после введения 100 мл внутривенно болюсно и 30 мл ретроградно в мочевой пузырь по катетеру Foley контрастного препарата Ультравист 370, свидетельствовали о развитии некроза мочевого пузыря (рис. 1). В стенке мочевого пузыря, околопузырной клетчатке и в паренхиме увеличенной в размерах до 66х62 мм предстательной железы визуализировались множественные пузырьки газа. Определялся небольшой участок затека контрастного вещества в правую стенку мочевого пузыря. Четкого отображения ветвей обеих внутренних подвздошных артерий и кровотока в них, в том числе в обеих пузырьных артериях, получено не было. При ретроградном введении контрастного препарата распространения последнего за пределы стенок мочевого пузыря не определялось. В тонкой кишке визуализировалась масса воздушного и жидкостного содержимого, в



Рис. 1. МСКТ органов малого таза. Стрелками указаны пузырьки газа в стенке мочевого пузыря и паренхиме предстательной железы



Рис. 2. Макропрепарат удаленных мочевого пузыря и предстательной железы с некротическими изменениями

отдельных ее петлях присутствовали горизонтальные уровни на границе сред.

На основании полученных данных установлен диагноз «гангрена мочевого пузыря. Динамическая кишечная непроходимость» и принято решение о выполнении экстренного оперативного вмешательства.

17.05.2021 выполнена нижне-срединная лапаротомия. При ревизии: в брюшной полости серозный выпот, петли тонкой кишки резко раздуты, гиперимированы, на некоторых участках отечны, покрыты фибрином. Паравезикальная клетчатка инфильтрирована, отечна. Мочевой пузырь мобилизован, стенки его синюшно-багрового цвета с резким запахом, отеч-

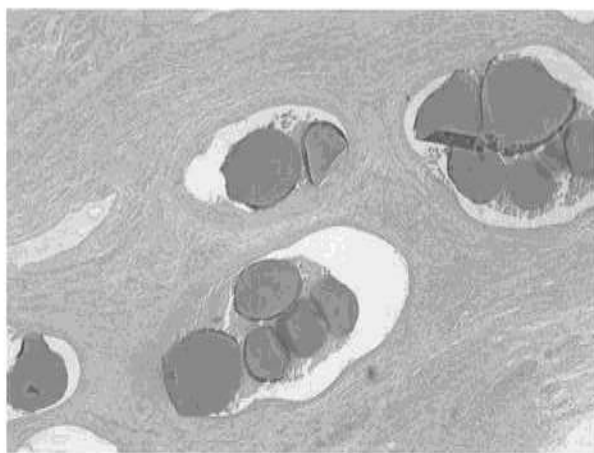


Рис. 3. Микроскопическая картина наличия микроэмболов в просвете сосудов мочевого пузыря. Окраска гематоксилин эозин. Увеличение 100х.

ны. Мочеточники лигированы в нижней трети, пересечены. Предстательная железа мобилизована. Вены дорзального комплекса прошиты, лигированы и пересечены. Выполнена цистпростатэктомия (рис. 2). Произведена назоинтестинальная интубация кишечника. На выявленные участки десекции последнего наложены серо-серозные швы. Выполнена санация и дренирование малого таза и правого бокового канала через контрапертуру. Рана послойно ушита. Выполнена двусторонняя чрескожная пункционная нефростомия.

Заключение патолого-анатомического исследования операционного материала, полученного при выполнении цистпростатэктомии, от 04.06.2021: диффузная железисто-стромальная гиперплазия предстательной железы, морфологическая картина субтотального ишемического некроза ткани предстательной железы, язвенно-некротического цистита, пельвиоперитонита (рис. 3).

На фоне проведенного хирургического лечения отмечена положительная динамика в виде снижения уровня креатинина крови с 284 до 146 мкмоль/л, увеличения диуреза до 2000 мл в сутки. Однако в раннем послеоперационном периоде, а именно 20.05.2021, у пациента возникла интенсивная режущая боль в левой половине живота. При осмотре выявлено поступление тонкокишечного содержимого по отводящему дренажу из малого таза, что послужило основанием для выполнения релапаротомии, ревизии брюшной полости, ушивания перфорации тонкой кишки, ушивания предперфорации тонкой кишки, санации и дренирования брюшной полости в экстренном порядке. Послеоперационные дренажи были удалены на 15-е сутки после операции. Рана заживала вторичным натяжением. Снятие послеоперационных швов произведено на 20-е сутки после операции.

18.06.2021 пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Общий анализ крови на момент выписки из стационара: гемоглобин — 96 г/л, эритроциты — $3,26 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты — $466 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты — $10,30 \cdot 10^9$. Биохимический анализ крови: общий белок — 66 г/л, глюкоза — 5,5 ммоль/л, мочевины — 7,4 ммоль/л, креатинин — 116 мкмоль/л.

Спустя 8 мес. после выписки, 02.02.2022, в ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ пациенту успешно выполнена операция Брикера с целью создания альтернативного пути отведения мочи. Из протокола операции: левый мочеточник проведен под сигмовидной кишкой, выведен в правую подвздошную область. Отсечение терминального

отдела подвздошной кишки около 20 см на расстоянии около 10–15 см от илеоцекального угла с использованием шивающего аппарата в бессосудистой зоне с сохранением 1–2 сосудистых аркад для создания резервуара мочи по Брикеру. Формирование анастомоза «бок-в-бок» между пересеченными концами подвздошной кишки с использованием шивающего аппарата. Создание анастомоза между мочеточниками и проксимальным отделом изолированной подвздошной кишки по Wallece-1 (рассечение каждого из мочеточников по медиальной поверхности на протяжении, несколько превышающем диаметр подвздошной кишки, шивание задних поверхностей мочеточников между собой, формирование уретероилеостомы) непрерывным швом с использованием 2 ниток Викрил 4–0. Предварительно перед непосредственным завершением анастомоза по струне произведена установка 2-мочеточниковых катетеров № 7 в верхние мочевыводящие пути с обеих сторон. Дистальный конец изолированной подвздошной кишки выведен на переднюю брюшную стенку и подшит к коже узловыми швами с использованием ниток Викрил 2–0.

Несмотря на высокоэффективность и малоинвазивность эндоваскулярной эмболизации артерий предстательной железы, метод не лишен риска грозных, порой жизнеугрожающих осложнений.

По нашему мнению, к столь грозному осложнению мог привести неправильный выбор размера микрочастиц или раннее введение эмболов при катетеризации сосудов простаты, что в свою очередь привело к тотальной эмболизации пузырных артерий.

Таким образом, вопрос о выборе эмболизационного материала, технике эмболизации, подбора микрокатетеров и размеров эмболов для выполнения ЭАП остается открытым и дискуссионным [1, 3, 4]. Для более четкого определения показаний и противопоказаний к выполнению данного оперативного вмешательства требуется большее количество наблюдений и оценка отдаленных результатов. Безусловно эмболизация артерий простаты должна проводиться только в центрах, в которых обследованием и лечением пациентов занимаются урологи, работающие в сотрудничестве с опытными рентгенэндоваскулярными хирургами для отбора подходящих пациентов для выполнения эмболизации артерий простаты.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yakovets E.A., Neymark A.I., Karpenko A.A., Yakovets Ya.V. Prostatic artery embolization in treatment of patients with prostate adenoma and high surgical risk. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya* 2010;1:38–43. Russian (Яковец Е.А., Неймарк А.И., Карпенко А.А., Яковец Я.В. Эмболизация артерий предстательной железы в лечении больных аденомой предстательной железы с высоким хирургическим риском. *Андрология и генитальная хирургия*. 2010;(1):38–43).
2. Kaprin A.D., Kostin A.A., Rerberg A.G., Ivanenko K.V., Pokatillov A.A., Luchkin V.M. Angio-interventional approach to treat urinary tract syndrome. *Voprosi Urologii i andrologii*. 2013; 2 (1):53–56. Russian (Каприн А.Д., Костин А.А., Рерберг А.Г., Иваненко К.В., Покатилов А.А., Лучкин В.М. Ангиоинтервенционный подход к лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы с синдромом нижних мочевых путей. *Вопросы урологии и андрологии*. 2013;2(1):53–56).
3. Wang M.Q., Guo L.P., Zhang G.D., Yuan K., Li K., Duan F., et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms due to large (> 80 mL) benign prostatic hyperplasia: results of midterm follow-up from Chinese population. *BMC Urol*. 2015;15:33. Doi: 10.1186/s12894-015-0026-5.
4. Pisco J., Campos Pinheiro L., Bilhim T., Duarte M., Rio Tinto H., Fernandes L., et al. Prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia: short- and intermediate-term results. *Radiology*. 2013;266(2):668–677. Doi: 10.1148/radiol.12111601.
5. Chen C.B., Chou C.T., Chen Y.L. Cone-beam CT findings during prostate

artery embolization for benign prostatic hyperplasia-induced lower urinary tract symptoms: a case report. BMC Urol. 2017;17(1):120. Doi: 10.1186/s12894-017-0311-6.

6. Shaparov B.M., Kapranov S.A., Kamalov A.A., Karpov V.K., Zlatovratskiy A.G. Super-selective prostatic arteries embolization in patients with benign prostate hyperplasia: prevention and treatment of complications. Vestnik urologii. 2021;9(4):111–121. Russian (Шапаров Б.М., Капранов С.А., Камалов А.А., Карпов В.К., Златовратский А.Г. Профилактика и лечение осложнений суперселективной эмболизации артерий предстательной железы у пациентов с ДГПЖ. Вестник урологии, 2021;9(4):111–121). Doi: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-111-121.
7. Pisco J.M., Pinheiro L.C., Bilhim T., Duarte M., Mendes J.R., Oliveira A.G. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. J Vasc Interv Radiol. 2011;22(1):11–19. Doi: 10.1016/j.jvir.2010.09.030.

Поступила 01.12.2022

Принята в печать 26.12.2022

Received 01.12.2022

Accepted 26.12.2022

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

CLINICAL CASE: BLADDER NECROSIS AFTER PROSTATE EMBOLIZATION IN A PATIENT WITH PROSTATIC HYPERPLASIA

A.A. Podoynitsin¹, E.A. Mamedov¹, N.A. Amosov¹, S.V. Garmash¹, D.A. Kuznecova¹, E.V. Shpot², G.A. Mashin², P.Sh. Maltsagova²

¹MONIKI, Moscow, Russian; ²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russian

This article describes a clinical case of bladder necrosis developed after X-ray endovascular embolization of prostatic arteries of a 62-year-old patient with a verified diagnosis of BPH (benign prostatic hyperplasia). The complication resulted in the necessity of urgent surgical intervention, namely, laparotomy, cystoprostatectomy and bilateral percutaneous nephrostomy. In the early postoperative period the patient had intense cutting pain in the left side of the abdomen. Examination revealed the inflow of small intestinal contents through the pelvic drainage, which was the reason for relaparotomy, abdominal cavity revision, suturing the small intestine perforation, suturing the small intestine pre-perforation, sanitation and drainage of the abdominal cavity in an emergency procedure. The patient was discharged in a satisfactory condition under the supervision of a urologist by m/w on the 36th day after endovascular embolization of prostatic arteries. The eight months after discharge, the patient underwent a successful

Bricker's operation on creating an alternative urinary diversion route at the First Sechenov Moscow State Medical University of the Russian Federation.

Key words: embolization of the prostatic arteries, prostatic hyperplasia, cystoprostatectomy, bladder necrosis

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Podoynitsin A.A., Mamedov E.A., Amosov N.A., Garmash S.V., Kuznecova D.A., Shpot E.V., Mashin G.A., Maltsagova P.Sh. Clinical case: Bladder necrosis after prostate embolization in a patient with prostatic hyperplasia. Urologia. 2023;1:88–91

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.88-91>

Информация об авторах:

Подоиницын А.А. — д.м.н., руководитель отделения урологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; e-mail: a4955145801@gmail.com

Мамедов Э.А. — к.м.н., заведующий отделением урологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; e-mail: elvin_mammadli@mail.ru

Амосов Н.А. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; e-mail: Nikita_amosov@mail.ru

Гармаш С.В. — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; e-mail: 89262343904@mail.ru

Кузнецова Д.А. — аспирант кафедры урологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; e-mail: dasha_kuzn96@mail.ru

Шпот Е.В. — д.м.н., профессор, заведующий онкоурологическим отделением Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, клиники урологии им. Р.М. Фронштейна, Москва, Россия

Машин Г.А. — к.м.н., врач онкоурологического отделения Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, клиники урологии им. Р.М. Фронштейна, Москва, Россия

Мальцагова П.Ш. — студентка 6 курса лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

UROLOGIA, 2023, №1 / UROLOGIIA, 2023, №1

ненно, привлекает урологов своей простотой выполнения и минимальным количеством осложнений. Однако эти вмешательства необходимо относить к операциям резерва при замещении протяженных сужений верхней и средней третей мочеточника, и они должны выполняться по строгим показаниям. Целью данной работы было проведение анализа литературных данных об эффективности применения аутологических материалов или тканей для onlay-пластики мочеточника при его протяженных стриктурах. Мы не призываем и не предлагаем использовать обсуждаемые ниже хирургические пособия в широкой клинической практике. Однако литературный обзор позволит обогатить знания отечественных урологов о современных тенденциях в реконструктивной хирургии мочеточника.

Нами проведен поиск литературных источников в базе данных PubMed. Ключевыми словами для поиска были «ureter», «ureteral stricture», «ureteroplasty», «ureteral reconstruction», «buccal mucosa», «lingual mucosa», «oral mucosa», «appendiceal interposition», «ileal ureter», «vein graft», «onlay graft», «tissue transfer». В обзор включены доступные полностью статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, описывающие результаты уретеропластики по onlay-методике с использованием различных пластических материалов, а также монографии по хирургии протяженных стриктур мочеточников. Показанием к операциям были доброкачественные сужения мочеточников различной этиологии. Критериями исключения были пластика мочеточника не по onlay-методике, обзоры литературы, дублирующие статьи, тезисы различных конференций, рецензии к статьям.

После анализа литературы изначально отобраны 973 публикации. В дальнейшем 936 работ были исключены и в обзор включены 37 работ из PubMed (см. рисунок). Из доступной русскоязычной литературы в обзор также включены 5 статей по onlay-уретеропластике и 2 монографии по хирургии протяженных сужений мочеточника.

Показания к onlay-пластике мочеточника

Уретеропластика буккальным трансплантатом часто используется при протяженных рецидивных стриктурах ПУС, проксимального и среднего отделов мочеточника протяженностью более 2–3 см. Наиболее часто сообщаемые длины находятся в диапазоне от 3 до 6 см. При открытой буккальной уретеропластике средняя длина стриктур колебалась от 4,4 до 6,6 см, лапароскопическом доступе – от 3 до 4,8 см, а при робот-ассистированных операциях – от 3 до 4,7 см. Только при открытых вмешательствах проводилось onlay-замещение стриктур нижней трети мочеточника и тубулярная пластика слизистой щеки. При малоинвазивных операциях данная методика чаще применялась при сужениях верхней трети, меньше среднего отдела и ПУС. При стриктурах верхней и средней третей правого мочеточника можно использовать аппендикс для замещения по onlay-методике. В литературе также описаны клинические наблюдения onlay-замещения мочеточника аутовеной и лоскутом из крайней плоти, отношение к которым должно быть достаточно сдержанным.

Пластика мочеточника лоскутом из слизистой щеки

Трансплантат из слизистой ротовой полости наиболее подходит для замещения суженного участка мочеточника и уретры. Буккальный лоскут не имеет волосяных фолликул и



Рисунок. Алгоритм выбора статей для несистематического обзора по onlay-пластике мочеточника

легко выкраивается, совместим с влажной средой. Обычно место его изъятия включают внутреннюю щеку, губу и боковую или вентральную поверхность языка. Слизистая ротовой полости имеет одинаковые гистологические характеристики, включая толстый эпителий, тонкую собственную пластинку и выраженную плотность капилляров, что способствует ревааскуляризации. Первая экспериментальная работа о реконструкции мочеточника с использованием слизистой щеки была осуществлена J. Somerville и J. Naude в 1983 г. на трех бабуинах [6]. Хотя авторы были удовлетворены полученными в эксперименте данными, только в 1999 г. они сообщили о клинических результатах подобных вмешательств у 6 пациентов [7]. У всех пациентов трансплантаты обеспечивали хорошую проходимость ВМП и после длительного наблюдения не было рецидивов стриктур.

В литературе с 2010 г. стали постепенно появляться публикации о результатах открытой буккальной пластики мочеточника [8–13]. Количество оперированных больных в этих сериях было небольшим, сроки наблюдения колебались от 3 до 85 мес. с эффективностью 71,4–100%. Длина стриктуры мочеточника составляла от 1,5 до 11 см. D. Kroepl и соавт. [8] сообщили о реконструкции длинных стриктур мочеточника с использованием трансплантата слизистой щеки и обертыванием его сальником у шести пациентов, у одного из которых была самая длинная стриктура мочеточника (до 11 см). Результаты открытой буккальной уретеропластики приведены в табл. 1. При открытой onlay-пластике мочеточника все авторы использовали лоскут из слизистой щеки. Из 46 операций методика при стриктурах верхней трети применялась в 14 и средней трети также в 14 наблюдениях. Операция 11 больным выполнялась при сужениях нижней трети, а у троих зона обструкции была больше, чем одна треть мочеточника. Средняя длина стриктур была достаточно протяженной – от 4,4 до 6,6 см. Кроме того, в этой группе наряду с onlay-методикой применялась тубулярная пластика мочеточника.

За последнее десятилетие при буккальной уретеропластике активно внедряются малоинвазивные лапароскопический и робот-ассистированный доступы [14–25]. В литературе имеется ограниченное количество работ о лапароскопической буккальной уретеропластике [15, 18–22, 25], результаты которой представлены в табл. 2. При лапаро-

Т а б л и ц а 1

Результаты открытой onlay буккальной пластики мочеочника

Авторы, год публикации	Количество больных (вид или кол-во операций)	Возраст больных, лет	Локализация стриктуры	Длина стриктур, см	Период наблюдения, мес	Эффективность операции	Осложнения
Naude J. [1999]	6 (5 – onlay, 1 – тубулярно)	43,4 (36 – 52)	ПУС – 1 Верхняя треть – 2 Средняя треть – 3	6 (длина сообщена только у 1 больного)	24 (2–72)	6/6 (100%)	0/6
Shah S.A. и соавт. [2003]	5 (5 – onlay)	40 (30–60)	Верхняя треть – 3 Средняя треть – 1 Пануретеральная – 1	6,5 (5–9)	6 и 12 мес у всех	5/5 (100%)	0/5
Kroepfl D. и соавт. [2010]	6 (7 операций – onlay)	60,3 (40–70)	ПУС – 2 Средняя треть – 2 Средняя треть + газовый отдел – 2	6,9 (3–11)	18 (10–85)	5/7 (71,4%) Одному пациенту через 39 мес установлен стент. У оперированного с двух сторон больного рецидив сужения слева.	Нет данных
Badawy A.A. и соавт. [2010]	5 (5 – тубулярная)	51,2	Верхняя треть – 3 Средняя треть – 2	4,4 (3,5–5,0)	18 (14–39)	5/5 (100%)	2/5 Лихорадка 39,0 С (1) Илеус (1)
Трапезникова М.Ф. и соавт. [2014]	8 (9 операций – onlay)	54,5±7,2 (42–67)	Верхняя треть – 1 Средняя треть – 4 Нижняя треть – 4	5,1 (3,5–7)	42 (3–72)	8/9 (100%)	Лигатурный камень мочеочника – 1 Вторич. сморщ. почки – 1.
Волков А.А. и соавт. [2020]	14 (11 – тубулярная, 3 – onlay)	30–90	Верхняя треть – 7 Средняя треть – 2 Нижняя треть – 5	6,6 (5–9)	12,5 (3–45)	13/13 (100%) Один больной выпал из наблюдения	Нет данных

Т а б л и ц а 2

Результаты лапароскопической onlay пластики мочеочника лоскутом из слизистой щеки

Авторы, год публикации	Количество больных (виды операций)	Возраст больных, лет	Локализация стриктуры	Длина стриктур, см	Период наблюдения, мес	Эффективность операции	Осложнения
Cheng S. и соавт. [2020]	16 (6 – onlay, 10 – аугментация анастомоза) Лапаро – 11 Робот – 5	39,4	ПУС – 4 Верхняя треть – 12 Средняя треть – 0	4 (3–6)	Лапаро – 15,5±4,5 Робот – 8,0±2,1	Лапаро – 11 (100) Робот – 4 (80)	ЛП – 3 (27,3) РП – 2 (40,0)
Гулнев Б.Г. и соавт. [2021]	10 (8 – onlay, 2 – аугментация анастомоза)	43,5	ПУС – 7 Верхняя треть – 3 Средняя треть – 0	3,6 (2–8)	10,5 (3–18)	10/10 (100%)	1 (10,0%) 1 – обструкция ПУС, ЧПНС
Fan S. и соавт. [2021] *	10 (10 – onlay) Лапаро – 8 Робот – 2	38 (27–52)	ПУС – 1 Верхняя треть – 8 Средняя треть – 1	3 (3–5)	11 (7–20)	10/10 (100%)	2/10 (20%) 1 – онемение языка; 1 – обострение ХП
Liang C. и соавт. [2022] *	41 (24 – onlay, 17 – аугментация анастомоза)	43 (23–64)	ПУС – 7 Верхняя треть – 32 Средняя треть – 2	4,8 (2–8,0)	35 (13–80)	40/41 (97,6%) У 1 пациента после onlay пластики ПУС, ранее перенес ЛП, рецидив, установлен стент	6 (14,6%) Кавьен 1 – 5; Лихорадка – 4; Лимфорея – 1; 1 – обстук. ХП, ЧПНС
Wang Y. и соавт. [2023]	18	47,5±13,5	Верхняя треть – 13 Средняя треть – 4 Множественные – 1	3 (2–7) 17 – КЛП 1 – полип	10,6±5,4	17/18 (94,4%) У 1 пациента через 3 мес выявлен рестеноз, проведена баллонная дилатация	0/18

Примечание. * – Использовался лоскут из языка. ПУС – пиедоуретеральный сегмент. ХП – хронический пиелонефрит, ЧПНС – чрескожная пункционная нефростомия.

скопической уретеропластике среди 85 операций показаниями к операции были сужения ПУС у 17, верхней трети у 60, средней трети у 7 больных, больше одной трети — у одного пациента. Замещения нижней трети не проводилось, средняя длина стриктур колебалась от 3 до 4,8 см.

О робот-ассистированной пластике мочеточника слизистой щеки у четырех пациентов впервые сообщили L. Zhao и соавт. [14]. При среднем сроке наблюдения 15,5 мес. у всех пациентов проходимость ВМП в зоне операции была адекватной. Авторы пришивали лоскуты к задней или передней поверхности суженного участка мочеточника. Одному больному была выполнена аугментационная onlay-пластика анастомоза, когда вначале несколькими швами соединяли задние края двух концов здорового мочеточника, затем спереди фиксировали буккальный лоскут. При передней onlay-пластике мобилизованный участок сальника узловыми швами пришивали к зоне реконструкции. При задней методике перед замещением стриктуры под мочеточник вначале укладывали сальник, затем фиксировали лоскут. Спорным остается вопрос: какая из этих двух методик является более предпочтительной? Однако при длительном наблюдении не было существенной разницы в эффективности и частоте осложнений при использовании переднего или заднего доступа. Z. Lee и соавт. [23] сообщили о многоцентровом опыте робот-ассистированной буккальной уретеропластики у 54 пациентов, что является самой большой серией подобных вмешательств. Операция onlay-пластики мочеточника выполнена у 79% пациентов, у остальных была применена анастоматическая onlay-пластика. При среднем сроке наблюдения 26 мес. у 90% пациентов были успешные клинические и рентгенологические результаты. Кроме того, авторы придают особое значение использованию интраоперационной гибкой уретероскопии

с визуализацией путем инфракрасной флуоресценции для точной идентификации проксимального и дистального участка стриктуры мочеточника. Результаты робот-ассистированной onlay-уретеропластики лоскутом из слизистой щеки приведены в табл. 3. При этом доступе среди 92 больных показаниями к операции были стриктуры ПУС у 11, верхней трети у 58, средней трети — у 21, более одной трети — у 7 больных. Также не выполнялось замещение нижней трети, средняя длина стриктур колебалась от 3 до 4,7 см. Суммарное количество операций и их эффективность уретеропластики лоскутом из слизистой ротовой полости приведены в табл. 4. Из нее видно, что 221 больному были выполнены 223 onlay-уретеропластики с использованием слизистой ротовой полости.

Буккальный или лингвальный лоскут: что выбрать?

Сохраняется дискуссия о том, что лучше использовать: слизистую щеки или языка? Использование буккального лоскута связано с некоторыми осложнениями со стороны донорского участка, такими как онемение периоральной области, определенные трудности с открыванием рта и возможное повреждение околоушных протоков. Поэтому некоторые авторы рекомендуют использовать лоскут из слизистой языка [15, 21, 22, 25]. B. Li и соавт. [15] сообщили о лапароскопической onlay-пластике стриктуры проксимального отдела мочеточника лоскутом из слизистой языка у одного пациента и через 9 мес. отмечали хорошие результаты. Лоскут выкраивался с вентролатеральной поверхности языка, где слизистая не имеет особых функциональных особенностей, но характеризуется морфологическими признаками, идентичными с остальной слизистой ротовой поло-

Т а б л и ц а 3

Результаты робот-ассистированной onlay пластики мочеточника лоскутом из слизистой ротовой полости

Авторы, год публикации	Количество больных (виды операций)	Возраст больных, лет	Локализация стриктуры	Длина стриктур, см	Период наблюдения, мес	Процесс успешности	Осложнения
Zhao L. C. и соавт. [2017]	12 (10 — onlay, 2 — аугментация анастомоза)	56 (15–77)	ПУС — 4 Верхняя треть — 4 Средняя треть — 4	3,2 (2–5)	13 (4–30)	10/12 (83,3%) 1. Роботическая буккальная пластика ПУС после неуспешной РЛП, рецидив через 1 год. 2. Сужение в зоне операции через 5 мес.	2 / 12 1 — инфекция раны и эпидидимит, леченный а/б 1 — реинтубация из-за длительной операции (Grade IVa)
Lee Z. и соавт. [2018]	19 (15 — onlay, 4 — аугментация анастомоза)	49 (15–69)	ПУС — 5 Верхняя треть — 9 Средняя треть — 5	4 (2–8)	26 (13–44)	17 / 19 (89%) У 2 больных после предварительной неуспешной ЛП рецидив через 6 и 12 мес, выполнена баллонная дилатация	4 / 19 (21%) IIIb — грыжа в эндопорте IVa — реинтубация из-за длительной операции
Lee Z., 2021	54 (43 — onlay, 11 — аугментация анастомоза)	55 (42–65)	Верхняя треть — 39 Средняя треть — 8 Верхняя + средняя треть — 7	3 (1–8)	27,5 (21,3–38,0)	47 / 54 (87,0%) У 3 пациентов развились рецидив стриктуры до 2 мес., у 4 пациентов через 10 мес.	3 / 54 (6,6%) 1 — грыжа в зоне порта; 1 — гиперкапния 1 — gluteal compartment syndrome
Yang K., Fan S. [2022] *	12 (12 — onlay)		ПУС — 2 Верхняя треть — 6 Средняя треть — 4	4,7 (3–6,5)	15 (13–27)	11/12 (92%) 1 больной	Нет данных

Примечание. * — Использовался лоскут из языка. ПУС — пиелоуретеральный сегмент. РЛП — роботическая лапароскопическая пиелопластика.

Результаты открытой и малоинвазивной onlay-пластики мочеточника лоскутом из слизистой ротовой полости

Т а б л и ц а 4

Доступ	Количество больных, (N операций)	Локализация стриктуры	Средняя длина стриктуры, см	Эффективность, (%)
Открытый	44 (46)	ПУС – 3 Верхняя треть – 16 Средняя треть – 14 Нижняя треть – 9 > 1 трети – 3	4,4–6,9	42/46 (91,3)
Лапароскопический	85 (85)	ПУС – 17 Верхняя треть – 60 Средняя треть – 7 > 1 трети – 1	3–4,8	83/85 (97,6)
Робот-ассистированный	97 (97)	ПУС – 11 Верхняя треть – 58 Средняя треть – 21 > 1 трети – 7	3–4,7	85/97 (87,6)
Всего	221 (223)	ПУС – 31 Верхняя треть – 132 Средняя треть – 42 Нижняя треть – 11 > 1 трети – 11	3–6,9	87,6–97,6%

сти. Далее трансплантат был имплантирован в суженный участок мочеточника по onlay-технике и завернут салынком. Если требуется более длинный трансплантат, процедуру забора лоскута можно продолжить на противоположную сторону через кончик языка. S. Cheng и соавт. [20] наблюдали 53 пациента с протяженными рецидивными сужениями ПУС у 32, верхней трети мочеточника у 19 и его средней части у 2 больных. При сужениях ПУС у 28 пациентов авторы использовали пластику выкроенным из лоханки спиралевидным лоскутом. У 9 из 53 больных применялось onlay-замещение мочеточника аппендиксом и у 16 – лингвальным лоскутом. Выбор трансплантата при данной методике зависел в первую очередь от стороны локализации стриктуры. Так, у всех пациентов при аппендикууретеропластике имело место сужение правого мочеточника, а при использовании лоскута из слизистой языка обструкция ВМП локализовалась слева у 14 (87,5%) и справа у только у 2 (12,5%) больных. При длинных стриктурах мочеточника, когда буккального графта недостаточно для реконструкции, можно одновременно с ним использовать лоскут из слизистой языка. Однако все эти методы являются недостаточно апробированными, требуется накопление клинического опыта для определения лучшего трансплантата для уретеропластики.

Onlay или тубулярная буккальная пластика мочеточника

Замещение мочеточника буккальным лоскутом чаще выполняется по onlay-методике, но в редких случаях используется тубулярная пластика. Последняя хирургическая техника для лечения сложной стриктуры мочеточника у людей была первоначально описана J. Naude [7] и применена ими только у одного пациента со стриктурой 4 см средней трети мочеточника. При ретроградной пиелографии проходимость ВМП была хорошей, но через 3 мес. после операции на рентгенограммах наблюдалось нарушение уродинамики ВМП. Впоследствии A. A. Badawy и соавт. [10] представили первую серию (5 операций) тубулярных трансплантатов из слизистой ротовой полости для реконструкции проксимального и среднего отделов мочеточника. Стриктуры ВМП развились в результате хронических воспалительных изменений или ятрогенных повреждений, а их средняя протяженность составила 4,4 см. Клинические

и радиологические результаты данной операции были обнадеживающими при среднем сроке наблюдения 24 мес. У этих больных васкуляризованная адвентиция мочеточника сохранялась после иссечения суженной части, а зона реконструкции окутывалась салынком для реваскуляризации лоскута. Однако остается неясным: достаточно ли оставшегося участка мочеточника для адекватной реваскуляризации трансплантата? O. Fahmy и соавт. [12] одному больному выполнили тубулярную пластику проксимального отдела мочеточника длиной 6 см. Через 12 мес. после операции пациент достиг хороших клинических и рентгенологических результатов. Волков А.А. и соавт. [13] опубликовали собственный опыт тубулярной буккальной уретеропластики у 11 больных со стриктурой мочеточника туберкулезной этиологии. За средний срок наблюдения 12,5 мес. рецидива стриктуры не выявлено. Тем не менее для подтверждения эффективности данной операции требуются более длительные сроки наблюдения, так как со временем тубулярные трансплантаты могут подвергаться фиброзированию. Поэтому возможные негативные результаты этой операции необходимо обсудить с пациентом, предлагая ему альтернативный и более надежный метод илеоуретеропластики по Yang-Monti. Также необходимо проведение дополнительных исследований с большим клиническим материалом и сравнительный анализ полученных данных.

Onlay-пластика мочеточника сегментом тонкой кишки или аппендиксом

Одним из основных методов частичного или тотального замещения протяженных стриктур мочеточника является пластика сегментом подвздошной кишки. В настоящее время уже накоплен достаточный опыт различных клиник, указывающий на эффективность данной операции [4, 5, 26]. Преимуществом ее является возможность использования хорошо кровоснабжаемого и необходимой длины сегмента подвздошной кишки. Однако данное вмешательство характеризуется высоким процентом хирургических и метаболических осложнений. Среди них наиболее опасным является острая кишечная непроходимость и несостоятельность межкишечного анастомоза, требующие проведения повторных вмешательств в брюшной полости. Среди после-

операционных осложнений илеоуретеропластики можно отметить рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, нарушение обмена веществ, выработку слизи и нарушение функции почек. В редких наблюдениях при наличии длинного аппендикса с широким просветом можно также использовать его для замещения мочеточника.

I. Gomez-Avraham и соавт. [27] впервые сообщили об использовании лоскута из подвздошной кишки для onlay-реконструкции протяженных стриктур верхней или средней части мочеточника у 4 пациентов. Во время операции был продольно рассечен суженный сегмент мочеточника, на его верхнем и нижнем краях сделан V-образный разрез для формирования широкого анастомоза. Одна треть окружности мезентериальной части кишки была сохранена и затем с слизистой оболочкой вовнутрь пришита к дефекту мочеточника по onlay-методике. При этом, в отличие от тубулярного тонкокишечного замещения мочеточника, наблюдается незначительное образование слизи и минимальный процент метаболических осложнений.

R. Ordorica и соавт. [28] наблюдали 16 больных со стриктурами мочеточника различной локализации средней протяженностью до 10 см. У 7 из них была выполнена пластика мочеточника реконфигурированным участком тонкой кишки по Yang-Monti. По onlay-методике у 7 больных произведено замещение илеальным сегментом и у 2 пациентов – аппендиксом. Все пациенты перенесли процедуру без осложнений со стороны кишечника или мочевыводящих путей. У одного после лучевой терапии через 9 мес. развился свищ мочеточника, потребовавший повторной операции. Другой пациент с двусторонней обструкцией при дальнейшем наблюдении в течение 5 лет потерял функцию одной из почек. У всех 14 остальных больных уродинамика ВМП оставалась нормальной, что подтверждалось радиоизотопными исследованиями. Пациенты сообщали о незначительном выделении слизи без почечной колики или образования камней. Однако до конца неясно: имеет ли подобная пластика клинические и функциональные преимущества по сравнению с техникой Yang-Monti, когда используется 1 и 2 небольших сегмента?

E. Reggio и соавт. [29] сообщили о первой лапароскопической onlay-пластике мочеточника аппендиксом. Радиологическое обследование через 8 мес. показало хорошую проходимость ВМП. Пациент также отрицал наличие слизи в моче. Впоследствии авторы использовали эту методику у 5 больных [30]. Средняя длина стриктуры составила 2,5 см, а средний период наблюдения – 16,3 (3,8–30,4) мес. На ранних сроках у всех больных отмечалась нормализация уродинамики ВМП, отсутствовали жалобы. Однако при дальнейшем наблюдении эффективность операции снизилась до 66%, так как у двух пациентов из-за фиброза аппендикулярного лоскута развились гидроуретеронефроз и рецидивирующие боли. J. Wang и соавт. [31] выполнили onlay-уретеропластику аппендиксом 9 больным, которые имели стриктуры мочеточника после эндоскопических вмешательств по поводу камней. У 7 из них сужение было локализовано во верхней трети, у 2 – в средней части мочеточника, средняя протяженность составила 3,9 см. Все 9 операций были успешно выполнены малоинвазивным (роботический – 4, лапароскопический – 5) доступом. Среднее время операции составило 182 (диапазон 135 – 220) мин, послеоперационных осложнений по Клавьеу ≥ III степени не было. Объективный показатель успеха составил 100%, у всех пациентов было эндоскопическое и рентгенологическое разрешение стриктур мочеточника. За период наблюдения эффективность операции составила 88,9%, у одной больной

развился рецидив обструкции мочеточника с нарушением уродинамики ВМП и периодическими болями в пояснице. В целом, длинный и широкий аппендикс можно использовать для onlay пластики протяженных стриктур проксимального отдела мочеточника с меньшим числом осложнений, чем при замещении сегментом тонкой кишки.

Урогенитальные трансплантаты для onlay-пластики мочеточника

Уротелий почечной лоханки, мочеточника и МП имеет схожие морфологические характеристики. Реконструкция мочеточника с использованием трансплантатов из слизистой МП или стенки почечной лоханки также представляется вполне разумной. R. Mascalley и W. Frohbose [32] сообщили об успешной хирургической реконструкции стеноза ПУС с использованием свободного лоскута из лоханки у 9 пациентов. Разрез начинался у стенки почечной лоханки и проходил через суженный ПУС вниз до нормального просвета мочеточника. Лоскуты были получены от задней стенки лоханки и затем пришиты к зоне сужения. У всех пациентов восстановилась адекватная функция почек, наблюдалась хорошая проходимость ВМП без рецидива стеноза. Авторы подчеркнули, что при сильном утолщении или воспалении стенки почечной лоханки и при выраженном рубцовом процессе ПУС эта операция нецелесообразна.

Слизистая МП является привлекательным трансплантатом для реконструкции мочеточника, поскольку она устойчива к воздействию мочи, имеет обильное кровоснабжение и обладает большой растяжимостью [33]. D. A. Urban и соавт. [34] сообщили об использовании лоскута из слизистой МП для восстановления стриктур мочеточника длиной от 1,5 до 8 см у 6 пациентов. Пять (83,3%) пациентов имели хорошую проходимость мочеточника и уменьшение симптомов при длительном (>22 мес.) наблюдении. L. Zou и соавт. [35] продемонстрировали возможность замещения стриктур мочеточника с использованием трансплантатов из слизистой МП в экспериментах на животных. Послеоперационные обследования выявили проходимость реконструктивных участков, хорошую приживаемость трансплантатов. Кроме того, авторы предположили, что кровоснабжение периуретеральных соединительных тканей обеспечивает реваскуляризацию трансплантатов, а в МП достаточно материала для пластики протяженных стриктур мочеточника. B. Kuzaka и соавт. [36] оценили кровоснабжение мочеточников, реконструированных свободными трансплантатами из слизистой МП, с помощью микроангиографии обнаружили, что уротелий мочеточника в зоне пластики был полностью восстановлен. Однако не было реваскуляризации и регенерации мышечной оболочки, что вызвало плотное рубцевание и массивный периуретеральный фиброз, приведшие к рецидиву сужения. Поэтому необходимы дополнительные исследования для оценки долгосрочной функциональной эффективности этого метода.

Сообщалось также об использовании лоскута из крайней плоти для уретеропластики. O. Bulent и соавт. [37] выполнили подобную операцию больному с протяженной стриктурой проксимального отдела мочеточника длиной 5 см. Трансплантат брали с вентральной стороны крайней плоти, а затем иссекали подслизистую оболочку и жировую ткань, чтобы создать ультратонкий трансплантат. Реконструированный мочеточник был покрыт салником для улучшения кровоснабжения. Через 9 мес. после операции функция почек и отток мочи из ВМП были нормальными. Однако высокая частота рецидивов из-за контрактуры и

рестеноза рассматривается как недостаток кожного трансплантата из крайней плоти при длительном наблюдении.

Аутовенозный трансплантат для пластики мочеоточника

Интерес урологов к возможности пластики мочеоточника аутовеной наблюдался в течение прошлого века. Большинство проведенных работ были экспериментальными. В англоязычной литературе первые публикации о тубулярном замещении мочеоточника аутовеной появились в 1969 г. [38, 39]. Однако результаты операций были неудачными, так как в месте трансплантата постепенно сформировалась стриктура. Учтя эти данные, в 1977 г. R. Pompeius и R. Ekroth [40] выполнили 4 успешные пластики протяженных стриктур средней и верхней трети мочеоточника аутовенозным лоскутом по типу onlay, чем устранили вышеупомянутые недостатки. Лоскуты были взяты из гонадной и большой подкожной вен. Средняя длина сужений мочеоточника составила 3 см, средний срок наблюдения более 5 лет. При контрольных исследованиях эффективность составила 100%.

De Oliveira Paludo A. и соавт. [41] наблюдали больную 16 лет, у которой была выявлена стриктура средней трети левого мочеоточника длиной около 3 см после неоднократных уретероскопий по поводу камней. После обсуждения с ней различных вариантов лечения была выполнена лапароскопическая уретеропластика с использованием левой гонадной вены. Зона стриктуры была мобилизована, произведен продольный разрез суженного участка по передней поверхности мочеоточника и замещение аутовеной по onlay-методике. Стент извлечен спустя 2 мес., выполнена внутривенная урография, установлена адекватная проходимость ВМП. При контрольном обследовании через 12 мес. жалоб у больной нет, уродинамика ВМП не нарушена. По мнению авторов, использование гонадной вены в качестве трансплантата является новым возможным подходом при стриктурах мочеоточника, хотя для оценки его результатов необходимо больше клинических наблюдений.

Пластика мочеоточника аутовеной, несмотря на хорошие результаты экспериментальных работ, не нашла применения в клинической практике. Возможно, это связано с отсутствием у человека доступной для изъятия аутовены широкого диаметра. Большая подкожная вена, которую несложно выделить и резецировать, обычно не соразмерна с мочеоточником, но в единичных наблюдениях ее можно использовать для onlay-уретеропластики. Однако широкое использование буккального или лингвального лоскутов вначале для замещения дефекта уретры, а затем и мочеоточника затмило идею пластики этих органов аутовеной.

Тканевая инженерия и onlay-пластика мочеоточника

Тканевая инженерия является новой областью для получения оптимального материала для реконструкции мочеоточника и устранения проблем, связанных с аутологичными донорскими участками [42]. Подслизистая оболочка тонкого кишечника (SIS), гетерологичный, биосовместимый, неиммуногенный коллагеновый матрикс, происходящий из подслизистого слоя кишечника свиньи, представляет собой резорбируемый биологический каркас, обычно используется для прямой имплантации. Было продемонстрировано, что SIS способствует успешной регенерации тканей хозяина, в том числе тех, которые используются для рекон-

струкции мочеоточника в доклинических исследованиях. E. N. Liatsikos et al. [43] оценили эффективность лоскутных трансплантатов SIS для замещения проксимального отдела левого мочеоточника у 6 самок свиней, правые мочеоточники служили контролем. Гистологические результаты выявили регенерированный эпителий и неоваскуляризацию вдоль реконструированных сегментов SIS, а ретроградная пиелография подтвердила проходимость всего мочеоточника через 7 нед. после первоначальной процедуры. T. G. Smith и соавт. [44] также продемонстрировали, что использование SIS успешно индуцировало регенерацию мочеоточника. Через 9 нед. трансплантат был заменен регенеративной тканью мочеоточника, включая переходный эпителий с очаговой кишечной метаплазией, подслизистую основу и нормальную мускулатуру мочеоточника. E. N. Liatsikos и соавт. [43] предположили, что регенерация уротелия происходит из «пластинки» стенки мочеоточника, от которой остается одна треть диаметра, в то время как T. G. Smith и соавт. [44] считали, что регенерация уротелиальной выстилки зависит от прилегающего уротелия верхнего и нижнего концов анастомозов мочеоточника. В целом onlay-пластика с SIS трансплантатом привели к лучшим функциональным и регенерационным результатам, чем использование тубулярной методики тем же материалом. Хирургия протяженных стриктур верхней и средней трети мочеоточника остается сложной дилеммой для современной урологии. При невозможности использования у этих больных стандартных реконструктивных операций по строгим показаниям и при наличии достаточного опыта у хирурга можно выполнить уретеропластику по onlay-методике. Для этой цели среди различных аутологичных материалов активно используются буккальный и лингвальный графты. Тканевая инженерия и пластика мочеоточника на основе регенерации в дальнейшем могут предоставить альтернативные решения для реконструкции мочеоточника, когда аутологичные ткани недоступны или недостаточны для восстановления дефекта ВМП. Тканевая инженерия в реконструкции мочеоточника имеет определенные перспективы для пластической урологии, которые мы, возможно, увидим в ближайшем будущем. В настоящее время наиболее апробированным лоскутом для onlay-пластики мочеоточника является буккальный графт. Об этом свидетельствует увеличивающееся количество публикаций и выполненных хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reus C., Brehmer M. Minimally invasive management of ureteral strictures: a 5-year retrospective study. *World J Urol.* 2019;37(8):1733–1738. Doi: 10.1007/s00345-018-2539-5.
2. Komyakov B.K., Guliyev B.G. Surgery of extended ureteral constrictions. St. Petersburg: Nevsky dialect, 2005. 257 p. Russian (Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Хирургия протяженных сужений мочеоточников. СПб.: Невский диалект, 2005. 257 с.).
3. Buffi N. M., Lughezzani G., Hurler R. et al. Robot-assisted surgery for benign ureteral strictures: experience and outcomes from four tertiary care institutions. *Eur Urol.* 2017;71(6):945–951. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.022.
4. Komyakov B.K. Intestinal and appendicular plastic surgery of ureters. M.: GEOTAR-Media, 2015. 416 p. Russian (Комяков Б.К. Кишечная и аппендикулярная пластика мочеоточников. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 416 с.).
5. Launer B.M., Redger K.D., Kozlov D.S. et al. Long-term follow up of ileal ureteral replacement for complex ureteral strictures: single institution study. *Urology.* 2021;157:257–262. Doi: 10.1016/j.urology.2021.07.012.
6. Somerville J.J., Naude J.H. Segmental ureteric replacement: an animal study using a free non-pedicled graft. *Urol Res.* 1984;12(2):115–119. Doi: 10.1007/bf00257176.
7. Naude J.H. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. *BJU Int.* 1999;83(7):751–754. Doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00019.x.

8. Shah S.A., Ranka P., Vignagaram M., Dodiya S., Jain R. Use of buccal mucosa as onlay graft technique for benign ureteric strictures. *Indian J Urol.* 2003;20(1):28–32.
9. Kroeff D., Loewen H., Klevecka V., et al. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts. *BJU Int.* 2010;105(10):1452–1455. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x
10. Badawy A.A., Aboalyosr A., Saleem M.D. et al. Buccal mucosa graft for ureteral stricture substitution: initial experience. *Urology.* 2010;76(4):971–975. Doi: 10.1016/j.urology.2010.03.095.
11. Trapeznikova M.F., Bazaev V.V., Shibaev A.N., et al. Substitutive plasty of extended ureteral strictures with an autograft of buccal mucosa. *Urologia.* 2014;2:16–19. Russian (Трапезникова М.Ф., Базеев В.В., Шибеев А.Н., и соавт. Заместительная пластика протяженных стриктур мочеочечника аутографтом буккальной слизистой. *Урология.* 2014;2:16–19).
12. Fahmy O., Schubert T., Khairul-Asri M.G., Stenzl A., Gakis G. Total proximal ureter substitution using buccal mucosa. *Int J Urol.* 2017;320–323. Doi: 10.1111/iju.13307.
13. Volkov A.A., Zuban O.N., Budnik N.V., Saenko G.I. Surgical treatment of extended strictures and obliterations of the ureter using graft of the oral mucosa – own experience. *Experimental and clinical urology.* 2020;(3):124–131. Russian (Волков А.А., Зубань О.Н., Будник Н.В., Саенко Г.И. Хирургическое лечение протяженных стриктур и облитераций мочеочечника с использованием графта слизистой ротовой полости – собственный опыт. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020;(3):124–131).
14. Zhao L.C., Yamaguchi Y., Bryk D.J. et al. Robot-assisted ureteral reconstruction using buccal mucosa. *Urology.* 2015;86(3):634–638. Doi: 10.1016/j.urology.2015.06.006
15. Li B., Xu Y., Hai B. et al. Laparoscopic onlay lingual mucosal graft ureteroplasty for proximal ureteral stricture: initial experience and 9-month follow-up. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;48(8):1275–1279. Doi: 10.1007/s11255-016-1289-9.
16. Arora S., Campbell L., Tourojman M., et al. Robotic buccal mucosal graft ureteroplasty for complex ureteral stricture. *Urology.* 2017;110:257–258. Doi: 10.1016/j.urology.2017.06.037
17. Lee Z., Waldorf B.T., Cho E.Y., et al. Robotic ureteroplasty with buccal mucosa graft for the management of complex ureteral strictures. *J. Urol.* 2017;198(6):1430–1435. Doi: 10.1016/j.juro.2017.06.097.
18. Guliyev B.G., Komyakov B.K., Avazkhanov J.P. Laparoscopic buccal plasty of the proximal ureter. *Urology.* 2021;3:13–19. Russian (Гулиев Б.Г., Комьяков Б.К., Авазханов Ж.П. Лапароскопическая буккальная пластика проксимального отдела мочеочечника. *Урология.* 2021;3:13–19). Doi: 10.18565/urology.2021.3.13-19.
19. Volkov A.A., Budnik N.V., Zuban O.N. Laparoscopic onlay-ureteroplasty with buccal graphite with prolonged recurrent stricture of the upper third of the ureter. *Urology.* 2021;5:69–72. Russian (Волков А.А., Будник Н.В., Зубань О.Н. Лапароскопическая onlay-уретеропластика буккальным графтом при протяженной рецидивной стриктуре верхней трети мочеочечника. *Урология.* 2021;5:69–72). Doi: 10.18565/urology.2021.5.69-72.
20. Cheng S., Fan S., Wang L. et al. Laparoscopic and robotic ureteroplasty using onlay flap or graft for the management of long proximal or middle ureteral strictures: our experience and strategy. *Int Urol. Nephrol.* 2021;53(3):479–488. Doi: 10.1007/s11255-020-02679-5.
21. Fan S., Yin L., Yang K. et al. Posteriorly augmented anastomotic ureteroplasty with lingual mucosal onlay grafts for long proximal ureteral strictures: 10 cases of experience. *J Endourol.* 2021;35(92):192–199. Doi: 10.1089/end.2020.0686.
22. Liang C., Wang J., Hai B., Xu Y., Zeng J. et al. Lingual mucosal graft ureteroplasty for long proximal ureteral stricture: 6 years of experience with 41 cases. *Eur Urol.* 2022;82(2):193–200. Doi: 10.1016/j.eururo.2022.05.006.
23. Lee Z., Lee M., Koster H., Cheng N. Collaborative of reconstructive robotic ureteral surgery. A multi-institutional experience with robotic ureteroplasty with buccal mucosa graft: an updated analysis of intermediate-term outcomes. *Urology.* 2021;147:306–310. Doi: 10.1016/j.urology.2020.08.003.
24. Yang K., Fan S., Wang J., Yin L., Li Z. et al. Robotic-assisted lingual mucosal graft ureteroplasty for the repair of complex ureteral strictures: technique description and the medium-term outcome. *Eur Urol.* 2022;81:533–540. Doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.007.
25. Wang Y., Jiang Y., Zhang Z., Yang C., Fang L., Yu D. Laparoscopic ureteroplasty with oral mucosal graft for ureteral stricture: Initial experience of eighteen patients. *Asian J Urol.* 2023;46(2):751–755. Doi: 10.1016/j.asjsur.2022.06.156.
26. Komyakov B.K., Al-Attar T.H., Guliyev B.G. Intestinal and appendicular plastic surgery of the ureter. *Urology.* 2021;2:14–20. Russian (Комьяков Б.К., Аль-Аттар Т.Х., Гулиев Б.Г. Кишечная и аппендикулярная пластика мочеочечника. *Урология.* 2021;2:14–20). Doi: 10.18565/urology.2021.2.14-20.
27. Gomez-Avraham I., Nguyen T., Drach G. W. Ileal patch ureteroplasty for repair of ureteral strictures: clinical application and results in 4 patients. *J Urol.* 1994;152(1):2000–2004. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)32290-5.
28. Ordorica R., Wiegand L. R., Webster J. C., Lockhart J. L. Ureteral replacement and onlay repair with reconfigured intestinal segments. *J Urol.* 2014;191(5):1301–1306. Doi: 10.1016/j.juro.2013.11.027.
29. Reggio E., Richstone L., Okeke Z., Kavoussi L. R. Laparoscopic ureteroplasty using onlay appendix graft. *Urology.* 2009;73(4):7–10. Doi: 10.1016/j.urology.2008.06.034.
30. Duty B.D., Kreshover J.E., Richstone L., Kavoussi L.R. Review of appendiceal onlay flap in the management of complex ureteric strictures in six patients. *BJU Int.* 2015;115(2):282–287. Doi: 10.1111/bju.12651.
31. Wang J., Xiong S., Fan S. et al. Appendiceal onlay flap ureteroplasty for the treatment of complex ureteral strictures: initial experience of nine patients. *J Urol.* 2020;34(8):874–881. Doi: 10.1089/end.2020.0176.
32. Macauley R.J., Frohbose W.J. The surgical correction of ureteropelvic junction obstruction using a free graft of renal pelvis wall. *J Urol.* 1970;104(1):67–70. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)6167200.
33. Sunagawa M., Wolf-Johnston A., Nomiya M. et al. Urinary bladder mucosal responses to ischemia. *World J Urol.* 2015;33(2):275–280. Doi: 10.1007/s00345-014-1298-1.
34. Urban D.A., Kerbl K., Clayman R. V., McDougall E. Endo-ureteroplasty with a free urothelial graft. *J Urol.* 1994;152(3):910–915. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)32606-4.
35. Zou L., Mao S., Liu S. et al. Ureteral reconstruction using a tapered non-vascularized bladder graft: an experimental study in a canine animal model. *BMC Urol.* 2017;17(1):97. Doi: 10.1186/s12894-017-0287-2.
36. Kuzaka B., Borkowski T., Kuzaka P., Szostek G. Lack of usefulness of ureteral reconstruction with free bladder mucosa flap in dogs confirmed by microangiography. *Medical Science Monitor.* 2014;20:1117–1120. Doi: 10.12659/MSM.890749.
37. Bulent O., Hamza G. M., Fatih S. M. Preputial graft ureteroplasty for the treatment of complex ureteral stricture: a new surgical technique and review of literature. *J Endourol.* 2018;4(1):136–139. Doi: 10.1089/cren.2018.0055.
38. Asopa H.S., Sharma L.K. The epithelial structure of autogenous vein graft when utilized as a ureteral substitute in dogs. *Infer Surg.* 1969;52(2):141–143. PMID 5793092.
39. Razdan A.N., Asopa H.S., Bhargava K.S., Sharma L.K. Replacement of the ureter by autogenous vein graft. *Ind Jour Med Res.* 1969;57:1361–1365. PMID 5357167.
40. Pompeius R., Ekroth R. Vein patch grafting for repair of short ureteric strictures. *Scand J Urol. Nephrol.* 1977;11(3):245–247. Doi: 10.3109/00365597709179959.
41. De Oliveira Paludo A., Menegola C. et al. Laparoscopic ureteroplasty with gonadal vein graft for long ureteral stenosis: A step by step video. *J Pediatr. Urol.* 2020; Doi: 10.1016/j.jpuro.2020.09.016.
42. Damaser M.S., Sievert K.D. Tissue engineering and regenerative medicine: bench to bedside in urology. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;82–83. Doi: 10.1016/j.addr.2015.01.006.
43. Liatsikos E.N., Dinlenc C.Z., Kapooretal R. Ureteral reconstruction: small intestine submucosa for the management of strictures and defects of the upper third of the ureter. *J Urol.* 2001;165(5):1719–1723. PMID: 11342963
44. Smith T.G., Gettman M., Lindberg G. et al. Ureteral replacement using porcine small intestine submucosa in a porcine model. *Urology.* 2002;60(5):931–934. Doi: 10.1016/s0090-4295(02)01890-3.
- Поступила 13.07.2022
Принята в печать 26.10.2022
Received 13.07.2022
Accepted 26.10.2022
- Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.
- URETER**

Corresponding author: B.G. Guliev – Ph.D., MD, professor at the department of urology of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, Head of Center of Urology with robot-assisted surgery of City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: gulievb@mail.ru

Full-text articles published in peer-reviewed journals dedicated to the results of onlay ureteroplasty using various materials, as well as monographs on surgical treatment of long ureteral strictures are presented in the article. Over the past decade, onlay technique for the treatment of long ureteral strictures using flaps or grafts on a vascular pedicle have been introduced. Experimental data on the results of onlay ureteroplasty using autologous vein or bladder mucosa, as well as the small intestine submucosa (SIS) have been published in the literature. Due to the availability and good survival rate, buccal and tongue mucosal flaps are widely recognized as the optimal graft for onlay ureteroplasty. There are also studies on the results of ureteroplasty using SIS or appendix graft onlay for the upper and middle ureteral strictures. A use of tissue-engineered flaps for ureteroplasty remains contradictory. Further research in this direction may allow to obtain optimal grafts for onlay ureteroplasty. However, oral mucosa or appendix are predominant materials, which are used for onlay ureteroplasty.

Key words: *ureter; stricture; ureteroplasty; onlay technique; buccal graft; ureteroplasty using appendix; ureteroplasty using vein graft; tissue engineering*

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Guliev B.G., Komyakov B.K., Avazkhanov Zh.P., Povago I.A. Ureteroplasty using onlay graft for long ureteral strictures. Urologia. 2023;1:92–100

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.92-100>

Информация об авторах:

Гулиев Б.Г. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии Северо-Западного ГМУ им. Мечникова, руководитель центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской

больницы, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gulievb@mail.ru
ORCID iD 0000-0002-2359-6973

Комяков Б.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Северо-Западного ГМУ им. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: komyakovbk@mail.ru, ORCID iD 0000-0002-8606-9791

Авазханов Ж.П. – заочный аспирант кафедры урологии СЗГМУ им. Мечникова, врач-уролог Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: professor-can@mail.ru, ORCID 0000-0003-1551-0284

Поваго И.А. – ординатор кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург, Россия; ORCID 0000-0002-3145-0245

Author information:

Guliev B.G. – Ph.D., MD, professor, professor at the department of urology of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, Head of Center of Urology with robot-assisted surgery of City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: gulievb@mail.ru; ORCID iD 0000-0002-2359-6973

Komyakov B.K. – Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Urology of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; e-mail: komyakovbk@mail.ru; ORCID iD 0000-0002-8606-9791

Avazkhanov Zh.P. – correspondence Ph.D. student of the Department of Urology of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, urologist at the Center of Urology with robot-assisted surgery of City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: professor-can@mail.ru, ORCID 0000-0003-1551-0284

Povago I.A. – resident at the Department of Urology of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; ORCID 0000-0002-3145-0245

С. В. Попов¹⁻³, И. Н. Орлов¹, Т.М. Топузов¹, С. М. Малевич¹, Д.Ю. Чернышева¹**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА ПОЧКИ**¹СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия; ²СПб ГУЗ «Медицинский факультет», кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербург, Россия; ³ВМедА им. С. М. Кирова, кафедра урологии, Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: С. М. Малевич — врач-уролог, отделение урологии. СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: malevichsm@gmail.com

Одной из причин острого повреждения почек является тромбоз почечных артерий. Клинические проявления зависят от уровня тромботического поражения. Особенности этого патологического состояния являются неспецифичная клиническая картина в раннем периоде, сложности дифференциальной диагностики, часто отложенная верификация диагноза и кажущаяся бесперспективность лечения при длительной (5–7 сут.) анурии.

Общепринятый протокол диагностики и лечения тромбоза почечных артерий отсутствует. Для уточнения диагноза рекомендуют экскреторную урографию, радионуклидную ренографию, компьютерную томографию с рентгеноконтрастным усилением. До недавнего времени при подозрении на тромбоз почечных артерий пациентам назначалась антикоагулянтная терапия и заместительная почечная терапия гемодиализом, который становился хроническим, поскольку функция почек, как правило, нарушалась необратимо. Хирургическое лечение эффективно лишь в первые часы. Исход нередко бывает неблагоприятным, высока вероятность геморрагических осложнений. Вследствие редкой частоты выявления и верификации инфаркта почки не было достигнуто консенсуса в отношении диагностики или лечения этого состояния.

Ключевые слова: инфаркт почки, тромбоз почечных артерий, диагностика, лечение

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Попов С.В., Орлов И.Н., Топузов Т.М., Малевич С.М., Чернышева Д.Ю. Современные аспекты диагностики и лечения инфаркта почки. Урология. 2023;1:101–105

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.101-105>

Острое повреждение почек (ОПП) — серьезная междисциплинарная проблема современной медицины, что обусловлено его широкой распространенностью и ассоциацией с неблагоприятными последствиями для пациента. В недавних исследованиях выявлено развитие ОПП у 3,2–9,6% пациентов, находившихся на стационарном лечении в развитых странах. При этом госпитальная летальность составляла 20%, а в отделениях интенсивной терапии летальность достигала 50% [1–3]. У 5–6% пациентов отделений интенсивной терапии развивается ОПП, при котором требуется гемодиализ, госпитальная летальность при этом возрастает до 60% [4–6].

Острый тромбоз артерий почек занимает 5-е место среди тромбозов любой локализации, а эмболия почечных артерий — второе после тромбоза легочной артерии. В результате тромбоза развивается инфаркт почки, тяжесть которого зависит от массивности поражения и диаметра вовлеченных сосудов. Часто односторонний тромбоз сосудов почек не диагностируется в связи со скупостью клинических проявлений и компенсацией утраченной функции контрлатеральной почкой [7, 8].

Инфаркт почки (ИП) является редким заболеванием, возникающим из-за окклюзии кровеносных сосудов почки [9]. Частота инфаркта почки, по оценкам, составляла от 0,004 до 0,007% наблюдений, у пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи [10]. Однако при изучении результатов вскрытий инфаркт почки был обнаружен в 1,4% случаев [11]. Это говорит о том, что частота инфаркта почки может быть выше, чем оценивается в литературе. Это может быть связано с неспецифической клинической картиной: у данной группы пациентов выявляются симпто-

мы, характерные как для острого пиелонефрита, так и для почечной колики.

Инфаркт почки наиболее часто встречается у пациентов средней возрастной группы — в 30–50 лет. Не описано каких-то гендерных различий в заболеваемости ИП или преимущественного поражения правой или левой почечной артерии.

Неспецифичность клинической картины обуславливает сложности в установлении диагноза [12]. Изучение современных аспектов диагностики и лечения тромбозов почечных артерий актуально в связи с глобальной пандемией COVID-19, так как ряд исследований сообщают, что тромбоз почечных артерий может быть вторичным по отношению к коронавирусной инфекции. [15]

Целью настоящего обзора было изучение современных аспектов диагностики и лечения инфаркта почки.

Несмотря на редкость выявления инфаркта почки в среднем в популяции частота тромбозов почечных артерий может быть достаточно высокой у пациентов групп риска: при онкологических заболеваниях, при тяжелом атеросклеротическом поражении аорты и почечных артерий, при нарушении сердечного ритма. Тромбоз может формироваться как в магистральных почечных артериях, так и в их ветвях.

Этиология инфаркта почки

Согласно многим исследованиям, к развитию инфаркта почки в большинстве случаев (до 95%) приводят заболевания сердца [7, 9, 10]. Особенно часто среди факторов риска тромбоза почечных артерий отмечается фибрилля-

ция предсердий. Другими причинами развития инфаркта почки являются бактериальный эндокардит, повреждение почечной артерии и гиперкоагуляция [13, 14].

Также сообщается о редких случаях развития инфаркта почки в связи с другими заболеваниями, включая васкулит, системную красную волчанку, серповидноклеточную анемию и фибромышечную дисплазию почечных артерий.

Несмотря на многообразие возможных причин возникновения инфаркта почки, установить его причину не удается установить примерно в 30% зарегистрированных случаев [15].

В 2013 г. M. Bourgault и соавт. выделили 4 группы причин ИП [9]:

- сердечной этиологии;
- связанные с повреждением почечной артерии (сосудистые формы);
- связанные с гиперкоагуляцией;
- идиопатические.

Эта классификация не только описывает возможные причины ИП, но и детализирует подходы к диагностике при ИП. Важна оценка состояния свертывающей системы, сосудистого русла и сердечной мышцы, полостей сердца и клапанного аппарата. Относительно «сосудистых форм» A.-L. Fauson и соавт. [16] подчеркивают важность исследования состояния нескольких сосудистых бассейнов (сонные артерии, контралатеральная почечная артерия) для уточнения этиологии ИП и снижения частоты ложно-идиопатической формы.

Клиническая картина

У большинства пациентов с инфарктом почки отмечается боль в животе, хотя некоторые из них не испытывают каких-либо субъективных симптомов. Могут также наблюдаться субфебрильная температура, тошнота и рвота [9, 14]. Также нередко встречается и гематурия. Часто клиническая картина может быть невыраженной и развиваться постепенно — по мере того, как уменьшается перфузия почечной паренхимы.

Таким образом, инфаркт почки может быть ошибочно диагностирован первоначально как почечная колика или острый пиелонефрит [9]. В ретроспективном исследовании у 14 пациентов инфаркт почки первоначально был ошибочно диагностирован как почечная колика [17]. Диагноз инфаркта почки часто ставится более чем через 48 ч с момента появления симптомов [18].

Диагностика

С учетом неспецифичности клинической картины инфаркта почки крайне важно выделить специфические изменения в рутинных исследованиях, выполняемых при почечной колике или пиелонефрите, которые могут сфокусировать клиническую мысль на возможном инфаркте почки. Так, инфаркт почки связан с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более чем в 90% наблюдений, что может помочь в дифференциации этого заболевания от почечной колики и пиелонефрита [9].

У многих пациентов с инфарктом почки может быть вначале ошибочно диагностирована почечная колика, соответственно, пациенту может быть выполнена нативная компьютерная томография (КТ) мочевыводящих путей. Чувствительность нативного КТ в отношении инфаркта почки невысока [19]. Поэтому при исключении мочекаменной болезни и сохранении клинических подозрений на

инфаркт почки, рекомендовано дополнить протокол КТ внутривенным контрастированием [20].

Именно реноваскулярная КТ с контрастированием является оптимальным диагностическим инструментом для диагностики инфаркта почки [21]. Кровоснабжение почек обычно оценивается в сосудистую фазу, которая составляет около 15–25 с после внутривенного введения контрастного вещества [22]. Внешний вид паренхимы почки при ИП определяется размером тромба, его расположением и длительностью заболевания. Ключевым признаком для постановки диагноза является отсутствие усиления почечной ткани в артериальной фазе [23].

При УЗИ локальный инфаркт почки визуализируется в виде участка повышенной эхогенности. По форме участок инфаркта представляет собой конус, направленный основанием к капсуле почки [9].

Инвазивная диагностика инфаркта почки, включая ангиографию почек и эндоваскулярное ультразвуковое исследование, изменили подходы к терапии ИП за счет лучшей оценки этиологии этого состояния. Кроме того, инвазивные исследования улучшили результаты терапии ИП за счет увеличения использования антиагрегантной терапии и уменьшения использования пероральной антикоагулянтной терапии. Инвазивные исследования 59 пациентов привели к изменению антитромботической стратегии в 56% наблюдений в виде увеличения назначения антитромботической терапии. Только у 2 (8%) пациентов отмечена стойкая хроническая болезнь почек (ХБП). Авторы показали, что инвазивное исследование состояния почечной артерии может улучшать долгосрочный прогноз при инфаркте почки [25]. В отличие от ангиографии внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) позволяет не только выявлять тромбоз почечной артерии, но и непосредственно оценивать атеросклеротическое поражение и ремоделирование артериальной стенки [24]. Следовательно, ВСУЗИ более чувствительно, чем ангиография, для выявления сосудистых поражений при условии, что пораженная артерия доступна для инвазивной катетеризации.

Варианты терапии

Научное обоснование подходов к лечению ИП крайне скромное, так как основывается лишь на небольших исследованиях или сериях клинических наблюдений. В то время как достигнут консенсус в подходах к диагностике и лечению острого ИП, взгляд профессионального сообщества на проблему отсроченной терапии ИП остается противоречивым.

Варианты консервативного медикаментозного лечения включают антитромботическую терапию и системный или селективный тромболитизис. Оптимальное сочетание этих методов в настоящее время также спорно ввиду отсутствия большого количества данных, однако несомненно: чем раньше начато лечение, тем меньше ишемическое повреждение почечной ткани. Некоторые исследователи рекомендуют использовать преимущественно консервативную антикоагулянтную стратегию при одностороннем поражении, а также низком резерве сохранения почечной ткани [26].

Системная антикоагулянтная терапия гепарином в остром периоде является стандартом лечения и направлена на снижение летальности [27]. Четких критериев ее длительности не определено, и решение часто базируется на индивидуальной клинической оценке. Особенности пролонгированной консервативной терапии во многом зави-

Когортные исследования пациентов с инфарктом почки

Автор, период включения	Средний возраст больных (лет)	ФП в анамнезе (%)	ESRD	Коэффициент смертности от всех причин	Рецидив	Лечение		
						АК	АТ	АК+АТ
Bourgault и соавт. [9], 1989–2011	53	18	5% через 30 дней	0% за 30 дней	—	38	35	0
Huang и соавт. [28], 1991–2016	56	56	7% ^a ч/з 48 мес.	30% за 6 мес.	12% за 48 мес.	44	0	0
Oh и соавт. [13], 1993–2013	60	45	2,1% ч/з 20 мес.	5% за 20 мес.	2,8%	48,2	37,2	14
Bae и соавт. [35], 1995–2012	59	40	—	—	—	70	6	0
Mesiano и соавт. [36], 1999–2015	59,8	28	5,6% ч/з 15 мес.	—	—	44	33	0
Rhee и соавт. [34], 2000–2009	56	25	—	19,7% за 40 мес.	—	—	—	—
Faucou и соавт. [16], 2000–2015	53	4	—	—	—	—	—	—
Yun [37], 2006–2012	61,3	53	2% за 41 мес.	36% за 5 лет	19% за 20 мес.	100 (3–6 мес.)	0	0
Cerba и соавт. [38], 2013–2015	57	—	0% за 6 мес.	9% за 6 мес.	0% за 6 мес.	64	36	0,9
Eren и соавт. [39], 2015–2018	53	30	3% за 14 мес.	5% за 14 мес.	—	41	0	—

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ESRD — End-Stage Renal Disease (терминальная стадия поражения почек); АК — антикоагулянты; АТ — антитромботические препараты.

сят от этиологии ИП и механизма тромбоза. В случае если причиной тромбоза стала тромбоэмболия из левых камер сердца, в том числе вследствие фибрилляции предсердий, показан прием пероральных антикоагулянтов (варфарин, апиксабан, ривароксабан, дабигатран) [28]. При атеросклеротическом поражении рекомендовано применение антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) [29]. Антикоагулянтная терапия идиопатических тромбоэмболических состояний пациентов без фибрилляции предсердий остается неясной. В крупном ретроспективном когортном исследовании M. I. Khayat и соавт. (2019), в котором сравнивались долгосрочные результаты антикоагулянтной и неантикоагулянтной терапии пациентов ($n=103$) с идиопатическими ИП, не было выявлено существенной разницы в частоте рецидивов артериального тромбоза между группами лечения в течение 4,3 года наблюдения ($p=0,46$) [30].

Что касается тромболитической терапии, то с момента начала ее использования в клинической практике она активно применяется в лечении ИП как в виде системного тромболиза, а по мере развития эндovasкулярных вмешательств — все чаще в виде селективного. Применяются фибринолитические ферменты (стрепкиназа, урокиназа), тканевые активаторы плазминогена (альтеплаза) [31]. Данные об эффективности и безопасности этого метода терапии также базируются в основном на сериях клинических наблюдений, которые в целом демонстрируют достаточную безопасность и хорошую клиническую эффективность даже в случае длительной ишемии [26, 32].

Важно упомянуть, что в некоторых клинических ситуациях необходимо сочетание различных антитромботических стратегий. В любом случае длительность лечения и выбор препарата переменны и зависят от соматического статуса, сопутствующих заболеваний пациента, индивидуального риска кровотечений и должны определяться мультидисциплинарной командой. Также важно фокусироваться не только на терапии ИП, но и на выявлении и модификации состояний, которые обусловили его возникновение.

Таким образом, медикаментозное лечение ИП представляет собой непростую задачу с ограниченным количеством доказательных данных. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых сравнительных исследований для оценки преимущества того или иного метода лечения данного патологического состояния.

В случаях травматического тромбоза почечной артерии высокэффективным является хирургическое лечение, включающее эндоваскулярный тромболитиз, данные о котором в литературе ограничены. Другими вариантами чрескожной эндоваскулярной терапии могут являться тромбэктомия или ангиопластика с/без стентирования почечной артерии.

Успешно выполненный тромболитиз позволяет добиться улучшения кровоснабжения, но не восстанавливает полностью функции почки. Тромболитиз максимально эффективен при выполнении его в кратчайшие сроки после инфаркта почки.

Всем пациентам, перенесшим ИП, необходима продолжительная профилактика повторных артериальных тромбозов по общепринятым правилам: сочетанное применение пероральных антикоагулянтов и антитромботических препаратов.

В таблице приводится анализ назначения антитромботических препаратов сразу после постановки диагноза ИП, о которых сообщалось в литературе, и состоящих в основном из пероральных антикоагулянтов.

Прогноз пациентов с ИП, с одной стороны, зависит как от выраженности поражения почек, так и от этиологии заболевания. Необходимо отметить, что у больных с эпизодом тромбоза почечной артерии значительно увеличивается риск повторных потенциально фатальных тромбозов другой локализации, как артериальных, так и венозных. В ближайший период после ИП отмечается максимальный риск летального исхода: так, в течение первых 30 дней смертность составляла 11,8% [23]. В дальнейшем более чем 50% пациентов удается добиться полного или чаще частичного восстановления функции почек.

Таким образом, тромбоз почечной артерии — редкое патологическое состояние, требующее особого внимания в связи с высоким риском потери функции почек. Как и для всех патологических состояний, важным аспектом является своевременная диагностика и правильное лечение. Тактику лечения целесообразно выбирать, исходя из степени тромбоза. В случае неполного тромбоза консервативная антикоагулянтная терапия показывает хорошие результаты (снижение функции почек через 2,5 года на 9%), для полного тромбоза требуется эндоваскулярная тромбэктомия (снижение функции почек через год на 27%) [26].

Согласно современным литературным данным, одной из причин острой почечной недостаточности является тромбоз почечных артерий, клинические проявления которого зависят от массивности поражения.

Особенностями этого патологического состояния являются сложность ранней диагностики (менее чем у 30% больных рано диагностируется тромбоз почечной артерии) и кажущаяся бесперспективность лечения при длительной (57 сут.) анурии. Общепринятый протокол диагностики и лечения тромбоза почечных артерий отсутствует. Для уточнения диагноза рекомендуют экскреторную урографию, радионуклидную ренографию, компьютерную томографию с рентгеноконтрастным усилением [29]. До недавнего времени при подозрении на тромбоз почечных артерий пациентам назначалась антикоагулянтная и заместительная почечная терапия гемодиализом, который становился хроническим, поскольку функция почек, как правило, не восстанавливалась, нарушалась необратимо. Хирургическое лечение эффективно лишь в первые часы. Исход нередко бывает неблагоприятным, высока вероятность геморрагических осложнений [40].

Вследствие редкой частоты диагностированного инфаркта почки не было достигнуто консенсуса в отношении диагностики или лечения этого состояния. Лечение пациентов с острым инфарктом почки включает тромболитизм, антикоагулянты, а иногда и хирургическое вмешательство в зависимости от продолжительности симптомов. Для улучшения прогноза пациентов с тромбозами почечных артерий необходимо своевременное выявление и устранение причин и предрасполагающих факторов, а также адекватное индивидуальное лечение, основанное на этиологической оценке.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kellum J.A., Romagnani P., Ashuntantang G. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jul 15;7(1):51. Doi: 10.1038/s41572-021-00291-0.
- Bhatraju P.K., Zelnick L.R., Chinchilli V.M., Moledina D.G., Coca S.G. Association Between Early Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury and Long-term Clinical Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e202682. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2682.
- Luyckx V.A., Tonelli M., Stanifer J.W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ*. 2018 Jun 1;96(6):414–422D. Doi: 10.2471/BLT.17.206441.
- Martin-Cleary C., Molinero-Casares L.M., Ortiz A., Arce-Obieta J.M. Development and internal validation of a prediction model for hospital-acquired acute kidney injury. *Clin Kidney J*. 2019 Nov 7;14(1):309–316. doi: 10.1093/ckj/sfz139.
- Raimann J.G., Riella M.C., Levin N.W. International Society of Nephrology's Oby25 initiative (zero preventable deaths from acute kidney injury by 2025): focus on diagnosis of acute kidney injury in low-income countries. *Clin Kidney J*. 2018 Feb;11(1):12–19. Doi: 10.1093/ckj/sfw134.
- Hoste E.A.J., Kellum J.A., Selby N.M., Zarbock A., Palevsky P.M., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Cerdá J., Chawla L.S. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Oct;14(10):607–625. Doi: 10.1038/s41581-018-0052-0.
- Vorobev V., Beloborodov V., Balabina N., Tolkachev K. et al. Rare Clinical Cases of Renal Artery Thrombosis. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2021;20(3):550–555. https://doi.org/10.3329/bjms.v20i3.52797
- Krajnik N.A., Sadvonnikov V.I., Kaabak M.M., Sandrikov V.A., Platova E.N. Thrombosis of the renal allograft artery diagnosed by intraoperative ultrasound monitoring. *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2015;3:90–95.
- Bourgault M., Grimbert P., Verret C., et al. Acute renal infarction: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):392–398. https://doi.org/10.2215/CJN.05570612
- Paris B., Bobrie G., Rossignol P., Le Coz S., Chedid A., Plouin P.-F. Blood pressure and renal outcomes in patients with kidney infarction and hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(8):1649–1654. https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000239302.55754.1f
- Hoxie H.J., Coggin C.B. Renal infarction: statistical study of two hundred and five cases and detailed report of an unusual case. *Arch Intern Med*. 1940; 65(3): 587–594. https://doi.org/10.1001/archinte.1940.00190090124007
- Weber E., Grangeon F., Reynaud Q., Hot A., Sève P., Jardel S. Acute renal and splenic infarctions: A review. *QJM*. 2020;113(3):186–193. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz252
- Oh Y.K., Yang C.W., Kim Y.-L., Kang S.-W., Park C.W., Kim Y.S., Lee E.Y., Han B.G., Lee S.H., Kim S.-H., Lee H., Lim C.S. Clinical Characteristics and Outcomes of Renal Infarction. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016; 67(2):243–250. http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.019
- Antopolsky M., Simanovsky N., Stalnikowicz R., Salameh S., Hiller N. Renal infarction in the ED: 10-year experience and review of the literature. *Am J Emerg Med*. 2012; 30(7): 1055–1060. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.06.041
- Añazco P.H., Balta F.M., Córdova-Cueva L. Bilateral renal infarction in a patient with severe COVID-19 infection. *J Bras Nefrol*. 2021; 43(1): 127–131. https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0156
- Faucon A.-L., Bobrie G., Jannot A.-S., et al. Cause of renal infarction: a retrospective analysis of 186 consecutive cases. *J Hypertens*. 2018;36(3):634–640. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001588.
- Blum U., Billmann P., Krause T., Gabelmann A., Keller E., Moser E., Langer M. Effect of local low-dose thrombolysis on clinical outcome in acute embolic renal artery occlusion. *Radiology*. 1993;189(2):549–554. http://doi.org/10.1148/radiology.189.2.8210388
- Tsai S.-H., Chu S.-J., Chen S.-J., Fan Y.-M., Chang W.-C., Wu C.-P., Hsu C.-W. Acute renal infarction: a 10-year experience. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(1):62–67. http://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01136.x
- Taourel P., Thuret R., Hoquet M.D., Doyon F.C., Merigeaud S., Delabrousse E. Computed tomography in the nontraumatic renal causes of acute flank pain. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008 Oct;29(5):341–352. Doi: 10.1053/j.sult.2008.06.010. PMID:18853840.
- Eltawansy S.A., Patel S., Rao M., Hassanien S., Maniar M. Acute Renal Infarction Presenting with Acute Abdominal Pain Secondary to Newly Discovered Atrial Fibrillation: A Case Report and Literature Review. *Case Reports in Emergency Medicine*. 2014;2014:1–5. http://doi.org/10.1155/2014/981409
- Kawashima A., Sandler C.M., Ernst R.D., Tamm E.P., Goldman S.M., Fishman E.K. CT Evaluation of Renovascular Disease. *RadioGraphics*. 2000;20(5):1321–1340. http://doi.org/10.1148/radiographics.20.5.g00se141321
- Yuh B.L., Cohan R.H. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(3):747–755. https://doi.org/10.2214/ajr.173.3.10470916
- Kamel I.R., Berkowitz J.F. Assessment of the cortical rim sign in posttraumatic renal infarction. *J Comput Assist Tomogr*. 1996;20(5):803–806. https://doi.org/10.1097/00004728-199609000-00023
- Kim M.S., Kang S.J., Lee C.W., Han S., Park D.W., Lee S.W., Kim Y.H., Park S.W., Park S.J., Kim J.J. Prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic healthy subjects: an intravascular ultrasound study of donor hearts. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(5):465–471. Doi: 10.5551/jat.15545. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23385059.
- Ivanov F., Dewaele J., Touboul C., Gatault P., Sautenet B., Barbet C., Büchler M., Quilliet L., Angoulvant D., Halimi J.M. Renal arteriography with endovascular ultrasound for the management of renal infarction patients. *BMC Nephrol*. 2020 Jul 14;21(1):273. Doi: 10.1186/s12882-020-01929-z.
- Silverberg D., Menes T., Rimón U., Salomon O., Halak M. Acute renal artery occlusion: Presentation, treatment, and outcome. *J Vasc Surg*. 2016;4(64):1026–1032. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.04.043
- Caravaca-Fontán, F., Pampa Saico, S., Elías Triviño, S., Galeano Álvarez, C., Gomis Couto, A., Pecharromán de las Heras, I., & Liaño, F. Acute renal infarction: Clinical characteristics and prognostic factors. *Nefrología*. 2016;36(2):141–148. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.003
- Huang C.-W., Lee M.-J., Hsu C.-Y., et al. Clinical outcomes associated with anticoagulant therapy in patients with renal infarction. *QJM Published online September 12, 2018. doi:https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy205*
- Graham I., Members A.F., Atar D., Members A.F., Borch-Johnsen K., Members A.F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary/Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 2007;28(19):2375–2414. https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHM316
- Khayat M.I., Nee R., Little D.J., Olson S.W. Idiopathic Renal Infarction and Anticoagulation. *TH Open*, 2019;03(04):e331–e334. https://doi.org/10.1055/S-0039-1698757
- Cheng B.C., Ko S.F., Chuang F.R., Lee C.H., Chen J.B., Hsu K.T. Successful management of acute renal artery thromboembolism by intra-arterial thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator. *Renal*

- Failure. 2003;25(4):665–670. <https://doi.org/10.1081/JDI-120022560>
32. Li H.-L., Chan Y.C., Guo Z., Zhou R., Cheng S.W. Endovascular Thrombus Aspiration and Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Thromboembolic Renal Artery Occlusion. *Vascular and endovascular surgery*, 2022. 153857442210861. <https://doi.org/10.1177/15385744221086136>
 33. Nagasawa T., Matsuda K., Takeuchi Y., et al. A case series of acute renal infarction at a single center in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(3):411–415. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1168-1>
 34. Rhee H., Song S.H., Won Lee D., Lee S.B., Kwak I.S., Seong E.Y. The significance of clinical features in the prognosis of acute renal infarction: single center experience. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(4):611–616. <https://doi.org/10.1007/s10157-012-0605-7>
 35. Bae E.J., Hwang K., Jang H.N., et al. A retrospective study of short- and long-term effects on renal function after acute renal infarction. *Ren Fail*. 2014;36(9):1385–1389. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.947514>
 36. Mesiano P., Rollino C., Beltrame G., et al. Acute renal infarction: a single center experience. *J Nephrol*. 2017;30(1):103–107. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0259-0>
 37. Yun W.-S. Long-term follow-up results of acute renal embolism after anticoagulation therapy. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(3):491–495. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.09.028>
 38. Cerba Y., Franko B., Zaoui P. Série d'infarctus rénaux au CHU de Grenoble sur 2 ans. *Ann Cardiol Angeiol*. 2016;65(3):175–178. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2016.04.013>
 39. Eren N., Gungor O., Kocyigit I., et al. Acute renal infarction in Turkey: a review of 121 cases. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(11):2067–2072. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1979-6>
 40. Lengelé J.-P., Christophe J.-L., Persu A. Renal infarction management: towards an etiological approach? *J Hypertens*. 2018;36(3):490–492. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001629>
 41. Dell'Atti L., Galeotti R., Russo G.R. Ultrasound diagnosis of renal infarction: case report and review of the literature. *Arch Ital Urol Androl*. 2012;84(4):242–244.

Поступила 10.05.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 10.05.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF RENAL INFARCTION

S.V. Popov^{1,2,3}, I. N. Orlov¹, T.M. Topuzov¹,
S.M. Malevich¹, D.Yu. Chernysheva¹

¹SPb GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia;

²Department of Hospital Surgery of Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ³FGBVOU VO S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: S.M. Malevich – urologist at the Department of Urology of SPb GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: malevichsm@gmail.com

One of the causes of acute kidney injury is the renal artery thrombosis. Clinical manifestations depend on the level of thrombus. This pathology is characterized by non-specific clinical manifestations in the early period, the complexity of differential diagnosis, often delayed verification

of the diagnosis and unfavorable prognosis in case of prolonged (5–7 days) anuria.

There is no generally accepted protocol for the diagnosis and treatment of renal artery thrombosis. To clarify the diagnosis, intravenous urography, radionuclide renography, and contrast-enhanced computed tomography are recommended. Until recently, patients with suspected renal artery thrombosis were treated with anticoagulant therapy and renal replacement therapy with hemodialysis, which is required constantly as renal function was usually irreversibly impaired. Surgical treatment is effective only in the first hours. The outcome is often unfavorable, the probability of hemorrhagic complications is high. Due to the rare frequency of detection and verification of renal infarction, no consensus has been reached regarding the diagnosis or treatment of this condition.

Key words: renal infarction, renal artery thrombosis, diagnosis, treatment.

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Popov S.V., Orlov I.N., Topuzov T.M., Malevich S.M., Chernysheva D.Yu. Modern aspects of diagnostics and treatment of renal infarction. *Urologia*. 2023;1:101–105

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.101-105>

Информация об авторах:

Попов С.В. — д.м.н., профессор кафедры урологии ВМедА им. С.М. Кирова, главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: doc.popov@gmail.com

Орлов И.Н. — к.м.н., заведующий отделением урологии, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: doc.orlov@gmail.com

Топузов Т.М. — к.м.н., врач-уролог, андролог, отделение урологии, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ttopuzov@gmail.com

Малевич С.М. — врач-уролог, отделение урологии. СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: malevichsm@gmail.com

Чернышева Д.Ю. — к.м.н., врач-уролог, андролог, отделение урологии. СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: daria.chern@gmail.com

Author information:

Popov S.V. — Ph.D., MD, professor at the Department of Urology of FGBVOU VO S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Chief of the SPb GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: doc.popov@gmail.com

Orlov I.N. — Ph.D., Head of the Department of Urology, SPb GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: doc.orlov@gmail.com

Topuzov T.M. — Ph.D., urologist, andrologist, Department of Urology of GBUZ «Public Hospital of Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: topuzov@lucaclinic.ru

Malevich S.M. — urologist at the Department of Urology of SPb GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: malevichsm@gmail.com

Chernysheva D.Yu. — Ph.D., urologist, andrologist, Department of Urology of GBUZ «Public Hospital of Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: daria.chern@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО КРАЯ ВО ВРЕМЯ ВЫПОЛНЕНИЯ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

¹ РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ² ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Автор для связи: И. Ш. Бядретдинов — аспирант кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: byadretdinov.i@gmail.com

Определение предикторов развития биохимического рецидива (БР) является одной из основополагающих задач, решение которой необходимо для достижения максимально эффективного лечения рака предстательной железы (РПЖ). Одним из активно изучаемых предикторов БР является наличие положительного хирургического края. Разработка методов определения статуса хирургического края во время выполнения оперативного вмешательства — это актуальное направление, способное повысить эффективность лечения РПЖ.

Актуальным является проведение обзора современных методов диагностики статуса хирургического края при выполнении радикальной простатэктомии.

В статье представлен описательный научный обзор, выполненный на кафедре урологии и андрологии ЛФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова. В сентябре 2021 г. проведен комплексный поиск литературы, посвященной интраоперационным методам определения статуса хирургического края во время выполнения радикальной простатэктомии. Проведен поиск в базах данных PubMed и Web of Science за 1995–2020 гг. по ключевым фразам «рак простаты», «хирургический край», «радикальная простатэктомия», «биохимический рецидив», «методы определения хирургического края». На сегодняшний день разработаны и активно изучаются следующие технологии для оценки статуса хирургического края: использование аминокислот, оптическая когерентная томография, оптическая спектроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, 3D-дополненная реальность, 3D-моделирование, исследование свежемороженых срезов.

Ключевые слова: рак простаты, хирургический край, простатэктомия, метод определения хирургического края

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Бядретдинов И.Ш., Котов С.В. Современные методы определения положительного хирургического края во время выполнения радикальной простатэктомии. Урология. 2023;1:106–113
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.106-113>*

В настоящее время основным методом лечения рака предстательной железы (РПЖ) по-прежнему является хирургическое вмешательство — радикальная простатэктомия. Несмотря на увеличение доли пациентов с локализованной формой РПЖ, широкое внедрение малоинвазивной хирургии, эволюцию хирургической техники и высокую эффективность радикальной простатэктомии, до 30% пациентов сталкиваются с биохимическим рецидивом (БР) заболевания. Пациенты, у которых выявлен БР, имеют менее благоприятный прогноз [1]. У них достоверно выше вероятность прогрессирования заболевания и летального исхода [2]. Определение и разработка предикторов развития БР являются одной из основополагающих задач, решение которой необходимо для достижения максимально эффективного лечения РПЖ. Разработка многочисленных номограмм, включающих такие параметры, как клиническая стадия, индекс Глисона, инвазия в семенные пузырьки, имеют определенные прикладные преимущества, однако прогностическая ценность этих инструментов остается неудовлетворительной. Одним из активно изучаемых предикторов БР является наличие положительного хирургического края (ПХК). ПХК — наличие опухолевых клеток

на внешней границе прохождения разреза при удалении опухоли, выявляемое при микроскопическом исследовании. Открытие отдельных способов окрашивания тканей гематоксилином и эозином произошло во второй половине XIX в. В 1878 г. Busch объединил эти методы, что позволило создать «золотой» стандарт гистологического исследования [3]. Оптимальными требованиями к использованию современных методов определения статуса хирургического края следует считать возможность проведения *in vivo*, минимальный ассортимент дополнительного хирургического оборудования, высокую скорость выполнения исследования (в мин), сокращение времени оперативного вмешательства, высокую чувствительность и специфичность, большую площадь исследуемой зоны предстательной железы (3–5 см³), минимизацию ложноотрицательных и ложноположительных результатов вследствие хирургического вмешательства (в т.ч. коагуляции тканей). Наконец, метод должен быть интуитивно понятным и безопасным как для пациента, так и для медицинского персонала, а образец ткани должен быть доставлен в патологоанатомическое отделение минимально поврежденным, чтобы соответствовать стандарту гистологического исследования.

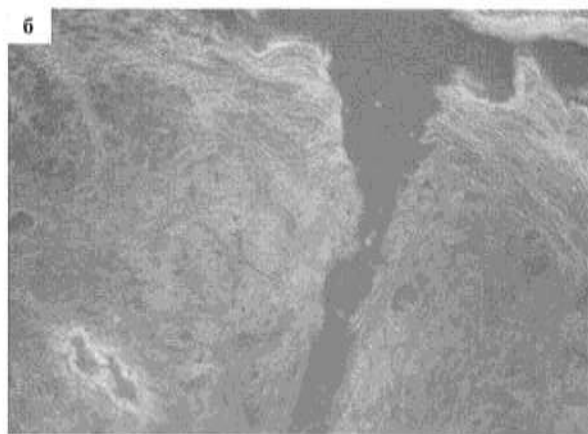
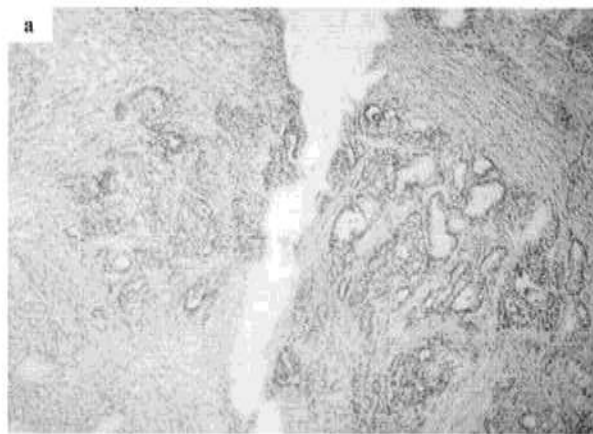


Рис. 1. Микропрепарат ацинарной аденокарциномы 3+3 по Глиссону. Увеличение 20X.
Рис. 1а. Окраска гематоксилином и эозином. Рис. 1б. Накопление в опухолевых клетках протопорфирина IX.

В связи с вышеизложенным актуально проведение обзора современных методов диагностики, статуса хирургического края при выполнении радикальной простатэктомии.

Нами на кафедре урологии и андрологии ЛФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова выполнен описательный научный обзор. В сентябре 2021 г. проведен комплексный поиск литературы в базах данных PubMed и Web of Science за 1995–2020 гг., посвященной интраоперационным методам определения статуса хирургического края во время выполнения радикальной простатэктомии. Поиск проводили по ключевым фразам «рак простаты», «хирургический край», «радикальная простатэктомия», «биохимический рецидив», «методы определения хирургического края». На сегодняшний день разработаны и активно изучаются следующие технологии для оценки статуса хирургического края: использование аминолевулиновой кислоты, оптическая когерентная томография, оптическая спектроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, 3D-дополненная реальность, 3D-моделирование, исследование свежемороженых срезов.

Экспериментальные методы (пункты 1–5)

1. Использование аминолевулиновой кислоты

δ -Аминолевулиновая кислота (дельта- или 5-аминолевулиновая кислота, или 5-АЛК) — органическая кислота, первичный компонент синтеза тетрапирролов: порфиринов и корринов у животных и хлорофилла у растений. 5-АЛК является эндогенным соединением, одним из промежуточных продуктов синтеза гема. Ее избыточное введение в организм (или в ткани отдельных органов) приводит к ингибированию последнего этапа синтеза гема и накоплению его предшественника — эндогенного протопорфирина IX (ПпIX), преимущественно в опухолевых клетках и очагах воспаления [4]. Использование фотодинамической диагностики (ФДД) с использованием 5-АЛК была описана в ряде медицинских дисциплинах как инновационный метод интраоперационного обнаружения злокачественной ткани. Опубликованы научные работы о целесообразности использования данной методики для диагностики рака яичников, глотки и гортани, глиомы, рака молочной железы и метастазов в лимфатические узлы. Основным направлением использования ФДД в урологии является диагностика поверхностного уротелиального рака мочевого пузыря [5]. Zaak et al. впервые описали избирательное накопление

ПпIX в тканях предстательной железы после радикальной простатэктомии [6] (рис. 1).

В настоящее время опубликовано несколько научных работ, посвященных применению 5-АЛК в диагностике статуса хирургического края при выполнении РПЭ [7–10]. Так, в исследование Ganzer были включены 24 пациента с локализованной формой рака предстательной железы, которые приняли препарат аминолевулиновой кислоты (перорально 20 мг на 1 кг массы тела) за 3 ч до лапароскопической радикальной простатэктомии с техникой нервосбережения. Интраоперационно на различных этапах простатэктомии была проведена диагностика статуса хирургического края в белом и фотодинамическом (ФДД) режимах. Подозрительные области, найденные на ФДД, были отмечены белыми чернилами для определения чувствительности и специфичности во время окончательного гистологического исследования. По результатам научной работы при эндоскопии в белом свете подозрений на ПХК не возникло. Шесть из восьми ПХК были подтверждены по результатам ФДД. В двух наблюдениях области с подозрением на этапе ФДД оказались отрицательными. В двух других наблюдениях ПХК не был обнаружен при ФДД (1 — шейка мочевого пузыря, 1 — боковая область простаты). Общая чувствительность и специфичность метода составили 75% и 88,2% соответственно. В другом исследовании Fukuhara et al. выполнили радикальную простатэктомию с применением ФДД (позадилонную и лапароскопическую) 52 пациентам с верифицированным раком предстательной железы. По результатам работы у 1 из 52 пациентов обнаружен подозрительный участок по результатам ФДД, который был подтвержден при окончательном гистологическом исследовании. Однако в двух других наблюдениях этой работы ПХК был пропущен при ФДД. Причиной этому, по мнению авторов, является короткая длина положительного края и тепловая дегенерация тканей, которая привела к ложноотрицательным результатам (рис. 2).

Резюмируя исследования, посвященные применению 5-АЛК в диагностике статуса ХК при выполнении РПЭ, чувствительность метода составила от 75 до 82%, а специфичность — от 68 до 88%.

Основное преимущество метода 5-АЛК:

- Возможность выполнения *in vivo* (необходимость оборудования).

Основные недостатки метода 5-АЛК:

- Кривая обучения.

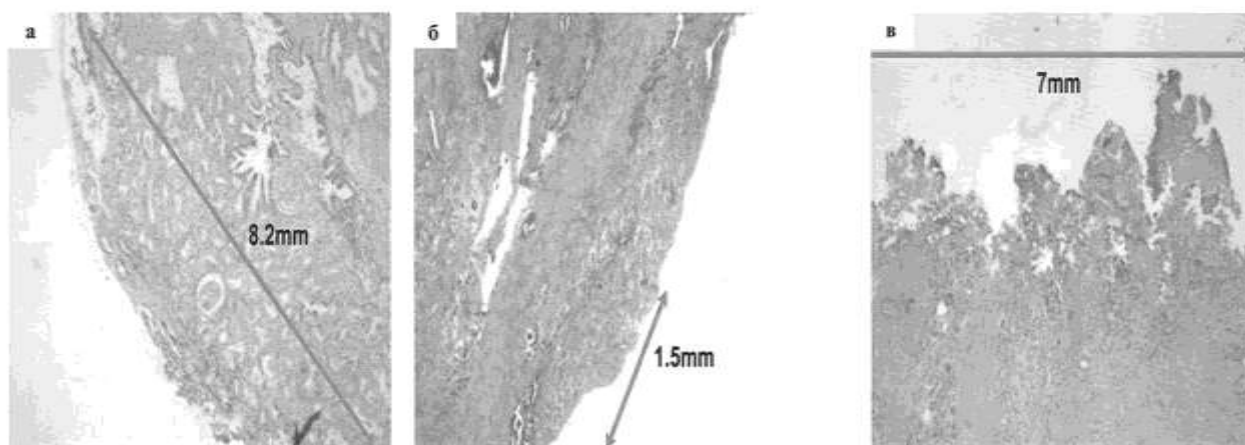


Рис. 2. Микропрепараты ацинарной аденокарциномы. Взаимосвязь между гистологическим исследованием и чувствительностью фотодинамической диагностики. Увеличение 20X

Рис. 2а. Красная флуоресценция (+), длина ПХК более 5 мм. Рис. 2б. Красная флуоресценция (-), длина ПХК менее 5 мм. Рис. 2в. Красная флуоресценция (-), тепловая дегенерация ткани.

- Компрометация тепла (вследствие коагуляции тканей) на результаты.
- Время подготовки.
- Побочные эффекты препарата.

Побочными эффектами введения 5-АЛК являются фотодерматоз, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

2. Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это неинвазивный метод визуализации, который позволяет получать изображение микроструктуры тканей в реальном времени [11]. Физический принцип действия ОКТ аналогичен ультразвуковому исследованию с той лишь разницей, что в ОКТ для зондирования ткани используется оптическое излучение ближнего инфракрасного диапазона (~1 мкм), а не акустические волны [12]. В исследовании Dangle и соавт. использована ОКТ в группе ($n=100$) пациентов, перенесших робот-ассистированную простатэктомию [13]. Авторы использовали ОКТ для оценки статуса хирургического края, наличия экстрапростатической инвазии и оценки инвазии опухоли в семенные пузырьки. Во время исследования

для каждого случая получено 20 снимков ОКТ (основание семенных пузырьков, верхушка и шейка мочевого пузыря, заднелатеральная область простаты и любой пальпируемый узел). Всего получено 2000 изображений ОКТ. По результатам окончательного гистологического исследования, из 100 пациентов у 85 была стадия pT2; у 15 – pT3. У 10 пациентов обнаружен ПХК. На основании полученных данных ОКТ (до гистологического заключения) авторы предполагали найти 21 ПХК, из которых 7 действительно оказались положительными, 14 – ложноположительными. Авторы предполагали найти 79 отрицательных ХК, из которых 76 действительно оказались отрицательными, 3 – ложноотрицательными. Чувствительность и специфичность метода в отношении статуса хирургического края составили 70 и 84% соответственно. Положительная и отрицательная прогностическая ценность – 33 и 96% соответственно (рис. 3).

Основные преимущества метода ОКТ:

- Возможность выполнения *in vivo* (необходимость оборудования).
- Оценка всей поверхности предстательной железы, включая СНП.

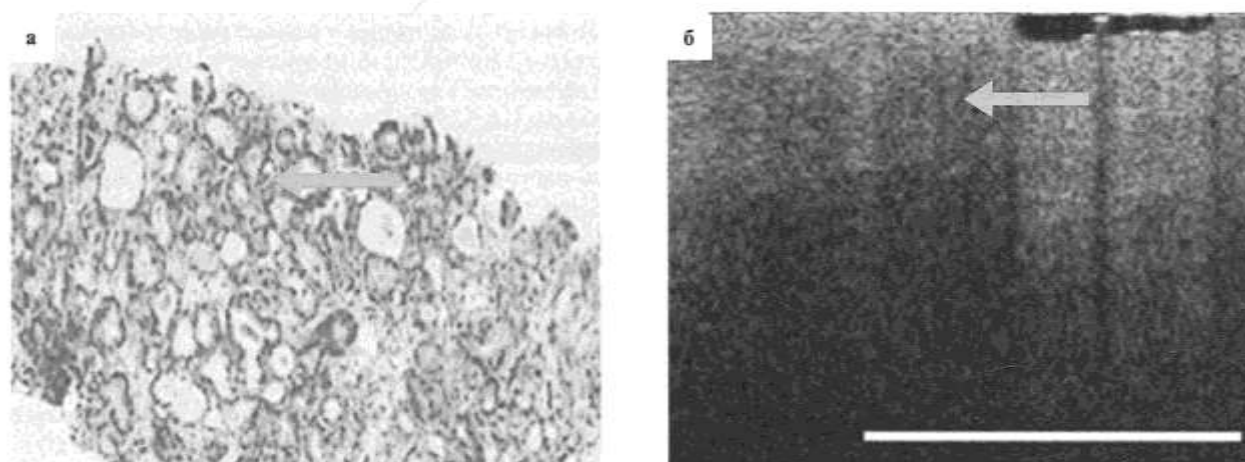


Рис. 3. Микропрепараты ацинарной аденокарциномы. Увеличение 20X

Рис. 3а. Окраска положительного хирургического края предстательной железы гематоксилином и эозином.

Рис. 3б. Аналогичный участок ткани предстательной железы под воздействием ОКТ. Стрелкой обозначены неоднородные столбцы с низким уровнем рассеивания, характерные для опухоли [13]

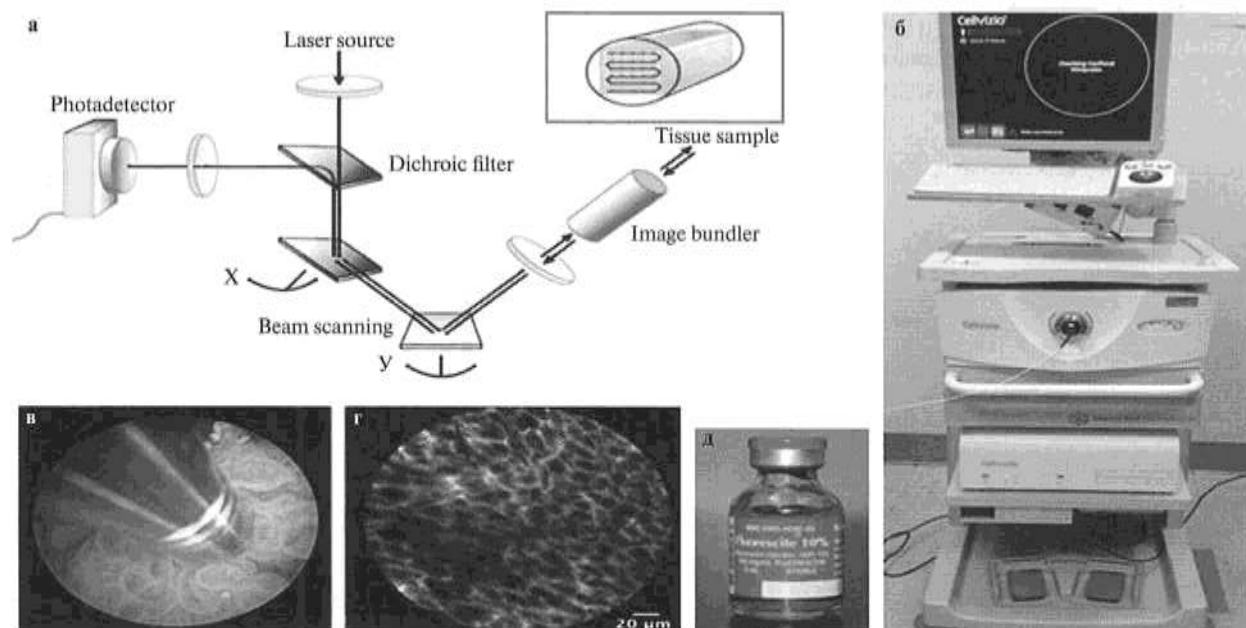


Рис. 4. Принцип действия конфокальной лазерной микроскопии в диагностике рака мочевого пузыря
 Рис. 4а. Схематическое изображение принципа работы конфокальной микроскопии. Рис. 4б. Аппарат конфокальной лазерной микроскопии (Cellvizio). Рис. 4в. Интраоперационная картина зондирования опухоли мочевого пузыря. Рис. 4г. Изображение аналогичного участка полученного с помощью КЛМ. Рис. 4д. Препарат флуоресцеин натрия.

- Скорость выполнения (около 5–10 мин).
- Основные недостатки метода ОКТ:
- Кривая обучения.
- Влияние крови и других тканей на результат.
- Малая площадь визуализации (2,7 мм).
- Незначительно количество научных работ.

3. Оптическая спектроскопия

Метод оптической спектроскопии основан на интерпретации специфических взаимодействий между электромагнитным излучением и тканью. Здоровые и опухолевые клетки характеризуются разными тканевыми свойствами: размер ядра, плотность клеток [14]. Оптическая спектроскопия измеряет интенсивность и спектр отраженного и обратно рассеянного света. В исследованиях, посвященных раку предстательной железы, использовались различные виды спектроскопий: флуоресцентная спектроскопия [15], релеевская (упругая) спектроскопия [14, 16, 17] романовская (неупругая) спектроскопия [18–20].

По данным последнего на данный момент систематического обзора, в который вошли 5 научных работ, суммарная чувствительность и специфичность оптической романовской спектроскопии составляют 0,89 (95% ДИ: 0,87–0,91) и 0,91 (95% ДИ: 0,89–0,93) соответственно [21].

Основные преимущества спектроскопии:

- Однозначный результат.
- Минимальное влияние крови на результат.
- Основные недостатки спектроскопии:
- Малая площадь визуализации (1 мм).
- Время на обработку данных.
- Не применялась *in vivo*.

4 Конфокальная лазерная микроскопия

Конфокальная лазерная микроскопия (КЛМ) — разновидность световой оптической микроскопии, обладающей значительным контрастом и пространственным разрешением по сравнению с классической световой микроскопией, что достигается использованием точечной диафрагмы,

размещенной в плоскости изображения и ограничивающей поток фонового рассеянного света, излучаемого не из фокальной плоскости объектива [22]. КЛМ — это неинвазивный инструмент визуализации, который позволяет в реальном времени визуализировать клетки и структуры в живые ткани с разрешением, близким к гистологическому. Впервые метод был изобретен в 1957 г. и использовался в исследовательских целях для разработки новых инструментов [23]. КЛМ может выполняться в двух режимах: отражательный и флуоресценции (контрастирования). Метод КЛМ был успешно использован в научной работе, посвященной диагностике рака мочевого пузыря и верхних мочевыводящих путей *in vivo* [24] (рис. 4).

В исследовании Lopez и соавт. метод КЛМ был применен для визуализации рака предстательной железы *in vivo* и *ex vivo* [25]. Для КЛМ использовали 488 нм лазер и препарат флуорофор (флуоресцеин натрия), который вводили за 20 мин до оперативного вмешательства. Чувствительность и специфичность метода в работе не указаны. ПХК обнаружен не был. В другой работе Panarello и соавт. на основании собственных данных создали атлас, позволяющий сопоставлять и интерпретировать изображения, полученные с помощью КЛМ, и окончательным гистологическим исследованием. Это позволяет изучить эффективность применения данной технологии в отношении определения статуса хирургического края во время РПЭ [26]. Разновидностью КЛМ является флуоресцентная конфокальная микроскопия (ФКМ). Она сочетает два типа лазера, что позволяет выполнять исследование образцов ткани в двух режимах. Эта технология характеризуется разрешением по вертикали 4 мкм, глубиной проникновения 200 мкм и увеличительной способностью до 550 х. Примечательно, что глубину проникновения можно увеличивать, изменив мощность лазера и/или инкубационный период образца в красителе. Кроме того, цифровая обработка позволяет отправлять полученный результат в электронном виде патологоанатому. ФКМ

Т а б л и ц а 1

Публикации, посвященные *cito*-гистологии во время радикальной простатэктомии (РПЭ) с января 2000 по март 2019 г.

Краткий обзор						
Локализация	Количество исследованных (автор(ы), год)	Количество пациентов (n)	Вид доступа	Частота ПХК (<i>cito</i>), %	Чувствительность, %	Специфичность, %
Верхушка простаты	Shah O. и соавт., 2001	95	ПРПЭ	4,2	57	100
	Ye H. et al., 2011	1669	Н.Д.РАРПЭ	6,7	59,1	99,8
	Wambi C.O. et al., 2013	329		2,7	67	99
Сосудисто-нервный пучок	Goharderakhshan R.Z., 2002	101	Н.Д.	14,9	69	95
		100	ЛСК РПЭ	24	96	100
	Fromont G. и соавт., 2003	130	ПРПЭ	6,9	Н.Д.	Н.Д.
	Heinrich E. и соавт., 2010	177	РАРПЭ	6	Н.Д.	Н.Д.
	Lavery H.J. и соавт., 2010	2567	ВСЕ ВИДЫ	27,2	93,5	98,8%
	Schlomm T. и соавт., 2012	1040	РАРПЭ	29,6	Н.Д.	Н.Д.
	Beyer B. и соавт., 2014	134	РАРПЭ	13,4	Н.Д.	Н.Д.
	Petralia G. и соавт., 2014	40	РАРПЭ	25	75	75
	Vasdev N. и соавт., 2015	471	ПРПЭ	29,1	Н.Д.	Н.Д.
	Hatzichristodoulou G., 2015	254	РАРПЭ	29,1	Н.Д.	Н.Д.
		120	РАРПЭ	Н.Д.	82,4	91%
		156	РАРПЭ	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.
	Bianchi R. и соавт., 2016					
	Mirmilstein G. и соавт., 2017					
	Preisser F. и соавт., 2019					
ШМП	Nakamura K. и соавт., 2007	51	Н.Д.	6%	Н.Д.	Н.Д.
Другие зоны	Lepor H. и соавт., 2003	500	ПРПЭ	6,9	57,7	98,2
	Dillenburg W. и соавт., 2005	198	ЛСК РПЭ	13	70 (apex)	97
	Tsuboi T. и соавт., 2005	259	Н.Д.	8,9	42	100
	Gillitzer R. и соавт., 2010	178	ПРПЭ	10,7	11,5–29,2	97,4
	Fasolis G. и соавт., 2006	259	ПРПЭ	24,3	Н.Д.	Н.Д.
	Emiliozzi P. и соавт., 2010	270	ЛСК РПЭ	24,8	Н.Д.	Н.Д.
	Kakiuchi Y. и соавт., 2012	1128	РАРПЭ	5,3	Н.Д.	97,3
	Akin Y. и соавт., 2013	66	РАРПЭ	34,8	Н.Д.	Н.Д.
	Almeida G.L., 2013	128	РАРПЭ	18,7	Н.Д.	Н.Д.
	Von Bodman C. и соавт., 2013	236	ПРПЭ	22	Н.Д.	Н.Д.
	Nunez A.L. и соавт., 2016	71	РАРПЭ	15,5	85	100
	Obek C. и соавт., 2018	170	ЛСК.РАРПЭ	33	Н.Д.	Н.Д.
	Pak S. и соавт., 2018	2013	РАРПЭ	10,6	78,1	97,8

Примечание. ПРПЭ – позадилонная радикальная простатэктомия, РАРПЭ – робот-ассистированная радикальная простатэктомия, ЛСК РПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия, ШМП – шейка мочевого пузыря, Н.Д. – не доступно.

применяется в различных медицинских направлениях и показала многообещающие результаты [23]. Данный метод использовали для определения патологоанатомического исследования ткани предстательной железы в реальном времени (*ex vivo*). Метод показал высокую чувствительность и специфичность – 91 и 93,3% соответственно [27].

5. 3D-дополненная реальность и 3D-моделирование.

Дополненная реальность – результат введения в зрительное поле любых сенсорных данных с целью дополнения сведений об окружении и изменении восприятия окружающей среды. Интерес к использованию проекционных дисплеев в хирургии возник в 1990-х гг. [28, 29]. В настоящее время эта методика зарекомендовала себя во многих медицинских направлениях [30–32]. По данным крупнейшего систематического обзора, на данный момент опубликовано более 25 научных работ, посвященных применению 3D-моделирования/3D-дополненной реальности в лечении рака предстательной железы [33]. Прикладное значение этих технологий можно разделить на три направления: тренажеры, предоперационное планирование, интраоперационная навигация. Так, Ukimura и соавт. создали на основании трансректального ультразвукового исследования/магнитнорезонансной томографии (ТРУЗИ/МРТ) и данных гистологического заключения биопсии 3D-модель предстательной железы [34]. Этот первоначальный опыт показал, что у 9 из 10 прооперированных пациентов (90%) был достигнут отрицательный хирургический край. Ограничивающим фактором описанной модели является отсутствие возможности

наложения 3D-модели на орган *in vivo*. В настоящий момент в области цифровых технологий позволяет использовать новые модификации дополненной реальности. Potpiglia et al. сообщили об использовании эластичной 3D-модели виртуальной реальности, наложенной во время оперативного вмешательства. Эластичность модели позволяла ее изгибать и растягивать в зависимости от интраоперационной картины. Авторы сообщили, что этот метод позволяет предсказывать экстракапсулярную инвазию в 100% [35].

6. Свежзамороженные срезы

Техника свежзамороженных срезов была введена в конце XIX в., когда William Welch впервые исследовал образец, взятый из ткани молочной железы во время операции. Однако Thomas Cullen был первым, кто опубликовал описание интраоперационной техники в 1895 г. [36]. Методика основана на концепции быстрого замораживания тканей в криостате (от -16 до -20°C), таким образом происходит преобразование водного компонента образца в лед, позволяющее разрезать ткань на несколько образцов. После нарезки тканей выполняется стандартное гистологическое исследование с использованием гематоксилина и эозина [37]. В настоящее время техника свежзамороженных срезов является наиболее распространенным методом оценки статуса хирургического края. В таблице приведена краткая информация об опубликованных исследованиях начиная с 2000 г. [38].

Известно, что простата покрыта фибромускулярной тканью, известной как капсула предстательной железы. Однако

капсула покрывает простату неравномерно, истончаясь в некоторых частях предстательной железы, включая верхушку. Это затрудняет рассечение тканей в этой области из-за близости сфинктера уретры, который необходимо сохранить. Культи уретры (верхушка предстательной железы) – один из наиболее распространенных участков положительного хирургического края. Несколько работ посвящено анализу свежемороженых срезов апикулярной части простаты. По данным опубликованных статей, чувствительность и специфичность метода составили в диапазоне от 57 до 67% и от 99 до 100% соответственно [39–41]. Так, Ye H. и соавт. сравнили 5-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов с отрицательным и положительным хирургическим краем после повторного иссечения изначально положительного края (по результатам *сiто*-гистологии). В группе отрицательного хирургического края после повторного иссечения 5-летняя БРВ составила 93,75 против 80 % в группе положительного края после повторного иссечения ткани [42]. Вторым наиболее распространенным местом обнаружения положительного хирургического края является заднебоковая поверхность предстательной железы (сосудисто-нервный пучок). С тех пор как Walsh в 1983 г. описал нервосберегающую технику, произошла стандартизация этого метода для пациентов с локализованной формой рака с целью улучшения функциональных результатов. Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что сохранение нервов (одностороннее или двустороннее) не было связано со значительным увеличением риска ПХК у пациентов с pT2 или pT3 стадией [43]. Однако эти выводы остаются дискуссионными. По данным крупнейшего мета-анализа, в который было включено 32 когортных исследования с участием 141 тыс. пациентов, выявлено отрицательное прогностическое влияние ПХК на онкологические результаты. По данным авторов, наличие ПХК статистически значимо ухудшает показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) ($p < 0,001$), канцерспецифической ($p = 0,001$) и общей выживаемости (ОВ) ($p = 0,014$) [44]. В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных исследованию свежемороженых срезов с заднебоковой поверхности предстательной железы [45–47]. В 2012 г. Schlomm и соавт. в Martini-Klinik (Германия) разработали протокол исследования свежемороженого участка, прилегающего к сосудисто-нервной структуре (NeuroSAFE – neurovascular structure-adjacent frozen-section examination), который с тех пор был валидизирован собственной когортой пациентов [48]. Авторы предоставили данные о 11 069 случаях открытых и робот-ассистированных простатэктомий, выполненных с помощью NeuroSAFE. Они сообщили об увеличении общего количества нерво-сберегающих простатэктомий с 81 до 97%. Число ПХК снизилось с 22 до 15% среди всех клинических стадий. Эта методика демонстрирует высокую чувствительность и специфичность – 93,5 и 98,8% соответственно. Однако отдаленные онкологические результаты остаются дискуссионными. Так, БРВ в группе NeuroSAFE достоверно не отличалась по сравнению с группой пациентов без выполнения NeuroSAFE. Данная методика получила достаточно широкое распространение в других урологических центрах. В опубликованных работах Beyer и соавт. и Mirmilstein и соавт. сообщается, что применение NeuroSAFE позволило снизить частоту ПХК (с 24 до 16% и с 17,8 до 9,2% соответственно). Помимо этого методика позволила увеличить число нервосберегающих простатэктомий (с 81 до 97% и с 69 до 75,1% соответственно) [49, 50]. Несмотря на это, опубликовано ряд работ, в которых показано, что достижение отрицательного хирургического края

при использовании методов свежемороженых срезов в проекции заднебоковой поверхности предстательной железы не оказывает существенного влияния на БРВ [51, 52]. С другой стороны, работа, посвященная анализу свежемороженых срезов в области основания простаты (шейки мочевого пузыря), продемонстрировала способность снижать уровень ПХК до 0% [53].

Хирургическое вмешательство по-прежнему является «золотым» стандартом лечения локализованного РПЖ. Одним из способов улучшения онкологических и функциональных результатов является модификация хирургических подходов. Одним из таких подходов является интраоперационное определение статуса хирургического края. Несмотря на то что история исследования свежемороженых срезов насчитывает более 100 лет, эта методика, несмотря на свои ограничения, остается основным «признанным» методом определения статуса ХК. Современное развитие в смежных с медициной областях позволяет предложить новые методы определения статуса ХК. Многие из этих методов демонстрируют многообещающие результаты. Однако большинство из них экспериментальные и не применяются в клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Loeb S., Feng Z., Ross A., Trock B.J., Humphreys E.B., and Walsh P.C. Can we stop prostate specific antigen testing 10 years after radical prostatectomy? *J. Urol.* 2011;186(2):500–505. Doi: 10.1016/j.juro.2011.03.116.
- Isbarn H. et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int.* 2010;106(1):37–43. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09134.x.
- King D.F., King L.A. A brief historical note on staining by hematoxylin and eosin. *Am J Dermatopathol* 1986; 8:168.
- Peng Q. et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: Clinical research and future challenges. *Cancer.* 1997;79(12):2282–2308.
- Chou R. et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Urol.* 2017;197(3):548–558. Doi: 10.1016/j.juro.2016.10.061.
- Zaak D. et al. Photodynamic Diagnosis of Prostate Cancer Using 5-Aminolevulinic Acid-First Clinical Experiences. *Urology.* 2008;72(2):345–348. Doi: 10.1016/j.urology.2007.12.086.
- Ganzer R. et al. Intraoperative photodynamic evaluation of surgical margins during endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy with the use of 5-aminolevulinic acid. *J. Endourol.* 2009;23(9):1387–1394. Doi: 10.1089/end.2009.0374.
- Adam C. et al. Photodynamic Diagnosis Using 5-Aminolevulinic Acid for the Detection of Positive Surgical Margins during Radical Prostatectomy in Patients with Carcinoma of the Prostate: A Multicentre, Prospective, Phase 2 Trial of a Diagnostic Procedure. *Eur. Urol.* 2009;55(6):1281–1288. Doi: 10.1016/j.eururo.2009.02.027.
- Inoue K. et al. Application of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis to robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urology.* 2013;82(5):1175–1178. Doi: 10.1016/j.urology.2013.06.051.
- Fukuhara H., Inoue K., Kurabayashi A., Furihata M., Shuin T. Performance of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic diagnosis for radical prostatectomy. *BMC Urol.* 2015;15(1):1–6. Doi: 10.1186/s12894-015-0073-y.
- D'Amico A.V., Weinstein M., Li X., Richie J.P., and Fujimoto J. Optical coherence tomography as a method for identifying benign and malignant microscopic structures in the prostate gland. *Urology.* 2000;55(5):783–787. doi: 10.1016/S0090-4295(00)00475-1.
- Aron M. et al. Preliminary experience with the NirisTM optical coherence tomography system during laparoscopic and robotic prostatectomy. *J. Endourol.* 2007;21(8):814–818. Doi: 10.1089/end.2006.9938.
- Dangle P.P., Shah K.K., Kaffenberger B., Patel V.R. The use of high-resolution optical coherence tomography to evaluate robotic radical prostatectomy specimens. *Int. Braz J Urol.* 2009;35(3):344–353. Doi: 10.1590/S1677-55382009000300011.
- Lay A.H. et al. Detecting positive surgical margins: utilisation of light-reflectance spectroscopy on ex vivo prostate specimens. *BJU Int.* 2016;118(6):885–889. Doi: 10.1111/bju.13503.

15. Salomon G. et al. The Feasibility of Prostate Cancer Detection by Triple Spectroscopy. *Eur. Urol.* 2009;55(2):376–384. Doi: 10.1016/j.eururo.2008.02.022.
16. Baykara M., Denkçeken T., Bassogun I., Akin Y., Yucel S., and Canpolat M. Detecting positive surgical margins using single optical fiber probe during radical prostatectomy: A pilot study. *Urology.* 2014;83(6):1438–1442. Doi: 10.1016/j.urol.2014.02.020.
17. Morgan M.S.C. et al. Light Reflectance Spectroscopy to Detect Positive Surgical Margins on Prostate Cancer Specimens. *J. Urol.* 2016;195(2):479–484. Doi: 10.1016/j.juro.2015.05.115.
18. Crow P., Molckovsky A., Stone N., Uff J., Wilson B., Wongkeesong L.M. Assessment of fiberoptic near-infrared raman spectroscopy for diagnosis of bladder and prostate cancer. *Urology.* 2005;65(6):1126–1130. Doi: 10.1016/j.urol.2004.12.058.
19. Pinto M. et al. Integration of a Raman spectroscopy system to a robotic-assisted surgical system for real-time tissue characterization during radical prostatectomy procedures. *J. Biomed. Opt.* 2019;24(02):1. Doi: 10.1117/1.jbo.24.2.025001.
20. Aubertin K. et al. Mesoscopic characterization of prostate cancer using Raman spectroscopy: potential for diagnostics and therapeutics. *BJU Int.* 2018;122(2):326–336. Doi: 10.1111/bju.14199.
21. Park J.J. et al. Diagnostic accuracy of Raman spectroscopy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Transl. Androl. Urol.* 2021;10(2):574–583. Doi: 10.21037/TAU-20-924.
22. Pawley J.B. *Handbook of Confocal Microscopy*. Springer Sci. Bus. Media. 2006;236.
23. Ragazzi M., Longo C., and Piana S. Ex Vivo (fluorescence) confocal microscopy in surgical pathology: State of the art. *Adv. Anat. Pathol.* 2016;23(3):159–169. Doi: 10.1097/PAP.0000000000000114.
24. Chen S.P., Liao J.C. Confocal laser endomicroscopy of bladder and upper tract urothelial carcinoma: A new era of optical diagnosis? *Curr. Urol. Rep.* 2014;15(9). Doi: 10.1007/s11934-014-0437-y.
25. Lopez et al. Intraoperative Optical Biopsy during Robotic Assisted Radical Prostatectomy Using Confocal Endomicroscopy. *J. Urol.* 2016;195(4):1110–1117. Doi: 10.1016/j.juro.2015.10.182.
26. Panarello D., Compérat E., Seyde O., A. Colau, C. Terrone, B. Guillonnet. Atlas of Ex Vivo Prostate Tissue and Cancer Images Using Confocal Laser Endomicroscopy: A Project for Intraoperative Positive Surgical Margin Detection During Radical Prostatectomy. *Eur. Urol. Focus.* 2020;6(5):941–958. Doi: 10.1016/j.euf.2019.01.004.
27. Pallati S. et al. Ex vivo fluorescence confocal microscopy: the first application for real-time pathological examination of prostatic tissue. *BJU Int.* 2019;124(3):469–476. Doi: 10.1111/bju.14754.
28. Franken R.J.P.M. et al. Microsurgery without a microscope: Laboratory evaluation of a three-dimensional on-screen microsurgery system. *Microsurgery.* 1995;16(11):746–751. Doi: 10.1002/micr.1920161109.
29. Spicer M.A., Apuzzo M.L.J., Kelly P.J., Benzel E.C., Adler J.R. Virtual reality surgery: Neurosurgery and the contemporary landscape. *Neurosurgery.* 2003;52(3):489–497. Doi: 10.1227/01.neu.0000047812.42726.56.
30. Wierzbicki R. et al. 3D mixed-reality visualization of medical imaging data as a supporting tool for innovative, minimally invasive surgery for gastrointestinal tumors and systemic treatment as a new path in personalized treatment of advanced cancer diseases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021. no. 0123456789. Doi: 10.1007/s00432-021-03680-w.
31. Teatini R.P., Kumar O., Elle J., Wieg O. Mixed reality as a novel tool for diagnostic and surgical navigation in orthopaedics. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2021;16(3):407–414. Doi: 10.1007/s11548-020-02302-z.
32. Cofano F. et al. Augmented Reality in Medical Practice: From Spine Surgery to Remote Assistance. *Front. Surg.* 2021;8:1–10. Doi: 10.3389/fsurg.2021.657901.
33. Wang S. et al. The Use of Three-dimensional Visualization Techniques for Prostate Procedures: A Systematic Review. *Eur. Urol. Focus.* 2021;7(6):1274–1286. Doi: 10.1016/j.euf.2020.08.002.
34. Ukimura O. et al. Three-dimensional surgical navigation model with tilepro display during robot-assisted radical prostatectomy. *J. Endourol.* 2014;28(6):625–630. Doi: 10.1089/end.2013.0749.
35. Porpiglia F. et al. Three-dimensional Elastic Augmented-reality Robot-assisted Radical Prostatectomy Using Hyperaccuracy Three-dimensional Reconstruction Technology: A Step Further in the Identification of Capsular Involvement. *Eur. Urol.* 2019;76(4):505–514. Doi: 10.1016/j.eururo.2019.03.037.
36. Gal A.A. In search of the origins of modern surgical pathology. *Adv. Anat. Pathol.* 2001;8(1):1–13. doi: 10.1097/00125480-200101000-00001.
37. Dey P. Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology. *Basic Adv. Lab. Tech. Histopathol. Cytol.* 2018;51–55. Doi: 10.1007/978-981-10-8252-8.
38. Eissa A. et al. 'Real-time' Assessment of Surgical Margins During Radical Prostatectomy: State-of-the-Art. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2020;18(2):95–104. Doi: 10.1016/j.clgc.2019.07.012.
39. Sooriakumaran P., Dev H.S., Skarecky D., Ahlering T. The importance of surgical margins in prostate cancer. *J. Surg. Oncol.* 2016;113(3):310–315. Doi: 10.1002/jso.24109.
40. Bianchi L. et al. Patterns of positive surgical margins after open radical prostatectomy and their association with clinical recurrence. *Minerva Urol. e Nefrol.* 2020;72(4):464–473. Doi: 10.23736/S0393-2249.19.03269-7.
41. Dev H.S. et al. Surgical margin length and location affect recurrence rates after robotic prostatectomy. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2015;33(3):109.e7–109.e13. Doi: 10.1016/j.urolonc.2014.11.005.
42. Ye H. et al. Intraoperative frozen section analysis of urethral margin biopsies during radical prostatectomy. *Urology.* 2011;78(2):399–404. Doi: 10.1016/j.urol.2011.03.022.
43. Nguyen L.N. et al. The Risks and Benefits of Cavernous Neurovascular Bundle Sparing during Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Urol.* 2017;198(4):760–769. Doi: 10.1016/j.juro.2017.02.3344.
44. Zhang L. et al. Surgical margin status and its impact on prostate cancer prognosis after radical prostatectomy: a meta-analysis. *World J. Urol.* 2018;36(11):1803–1815. Doi: 10.1007/s00345-018-2333-4.
45. Vasdev N., Soosainathan A., Kanzara T., Lane T., Boustead G., Adshead J. PE28: Intraoperative frozen section of the prostate to reduce the risk of positive margin whilst ensuring nerve sparing in patients with intermediate and high-risk prostate cancer during robotic radical prostatectomy – first UK centre experience. *Eur. Urol.* 2014;13(Suppl.3):26. Doi: 10.1016/s1569-9056(14)S0219-9.
46. Eichelberg C. et al. Frozen Section for the Management of Intraoperatively Detected Palpable Tumor Lesions During Nerve-Sparing Scheduled Radical Prostatectomy. *Eur. Urol.* 2006;49(6):1011–1018. Doi: 10.1016/j.eururo.2006.02.035.
47. Bianchi R. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and frozen-section analysis efficiently predict upgrading, upstaging, and extraprostatic extension in patients undergoing nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. *Med. (United States).* 2016;95(40). Doi: 10.1097/MD.00000000000004519.
48. Schlomm T. et al. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: Experience after 11 069 consecutive patients. *Eur. Urol.* 2012;62(2):333–340. Doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.057.
49. Beyer B. et al. A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2014;66(1):138–144. Doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.014.
50. Mirmilstein G. et al. The neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) approach to nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a British setting – a prospective observational comparative study. *BJU Int.* 2018;121(6):854–862. Doi: 10.1111/bju.14078.
51. Gohardakhshan R.Z., Sudilovsky D., Carroll L.A., Grossfeld G.D., Marn R., Carroll P.R. Utility of intraoperative frozen section analysis of surgical margins in region of neurovascular bundles at radical prostatectomy. *Urology.* 2022;59(5):709–714. Doi: 10.1016/S0090-4295(02)01539-X.
52. Hatzichristodoulou G. et al. Intraoperative frozen section monitoring during nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of partial secondary resection of neurovascular bundles and its effect on oncologic and functional outcome. *World J. Urol.* 2016;34(2):229–236. Doi: 10.1007/s00345-015-1623-3.
53. Nakamura K., Kasraei A., Anai S., Pendleton J., Rosser C.J. Positive surgical margins at radical prostatectomy: Importance of intra-operative bladder neck frozen sections. *Int. Braz. J. Urol.* 2007;33(6):746–751. Doi: 10.1590/S1677-55382007000600002.

Поступила 21.03.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 21.03.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

MODERN METHODS FOR DETERMINING THE POSITIVE SURGICAL MARGIN DURING RADICAL PROSTATECTOMY

I.S. Byadretidov¹, S.V. Kotov^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Corresponding author: Ildar S. Byadretdinov – postgraduate at the Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; e-mail: byadretdinov.i@gmail.com

Determining and evaluation of predictors of biochemical recurrence (BCR) is one of the essential aim, which may help to achieve the most effective treatment of prostate cancer. Obviously, positive surgical margins represent an independent risk factor for BR following radical prostatectomy. The development of methods determining the status of the surgical margin during surgery is an important direction which can upgrade the effectiveness of prostate cancer treatment. Moreover it is relevant to review modern methods for diagnosing the status of the surgical margin during radical prostatectomy.

This article presents a systematic review carried out at the Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University. In September 2021, we performed a PubMed/ Web of Science search to include articles published in 1995–2020 evaluating the key words «prostate cancer», «surgical margin», «radical prostatectomy», «biochemical recurrence», «methods for determining the surgical margin». Nowadays the following technologies have been developed and being actively studied: the usage of aminolevulinic acid, optical coherence tomography, optical spectroscopy, confocal laser microscopy, 3D augmented reality, 3D modeling, the study of frozen samples.

Key words: prostate cancer, surgical margin, prostatectomy, method for determining the surgical margin

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Byadretdinov I.S., Kotov S.V. Modern methods for determining the positive surgical margin during radical prostatectomy. *Urologiya*. 2023;1:106–113
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.106-113>

Вклад авторов: И.Ш. Бядретдинов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для статьи, написание текста рукописи. С.В. Котов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions: I.S. Byadretdinov: obtaining data for analysis, writing the text of the manuscript; S.V. Kotov: research design development.

Информация об авторах:

Бядретдинов И.Ш. – аспирант кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: byadretdinov.i@gmail.com ORCID ID 0000-0002-1275-2133

Котов С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: urokotov@mail.ru. ORCID ID 0000-0003-3764-6131

Author information:

Byadretdinov I.S. – postgraduate at the Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; e-mail: byadretdinov.i@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-1275-2133

Kotov S.V. – MD, professor, head of Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; e-mail: urokotov@mail.ru. ORCID ID - 0000-0003-3764-6131

В. Б. Бердичевский¹, Б. А. Бердичевский¹, Е. В. Сапоженкова¹, В. А. Шидин¹,
А. Р. Гоняев¹, И. В. Павлова³, А. Л. Болдырев²

ФИЗИОЛОГИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

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 ООО МСЧ «Нефтяник», Тюмень, Россия

Автор для связи: Б. А. Бердичевский — д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии с курсом урологии ВГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава РФ, Тюмень, Россия; e-mail: doctor_bba@mail.ru

В представленном литературном обзоре отражены результаты поиска научных исследований в базах данных PubMed, Elibrari.ru с использованием ключевых слов «вегетативная регуляция», «функция почек», «функция мочевого пузыря», «мониторирование ЭКГ», «ПЭТ/КТ головного мозга». Анализируются публикации по вегетативному регулированию функций мочевого пузыря, контролю за артериальным давлением, частоте сердечных сокращений и специализированным функциям нефрона, находящегося в тесной взаимосвязи со стволовыми и корковыми центрами головного мозга. Результаты литературного анализа позволяют по-новому взглянуть на их причинно-следственное взаимоотношение и место каждой системы в формировании общего вегетативного тонуса. Предложенный интегративный подход к изучению настоящей проблемы раскрывает ранее неизвестные автономные вегетативные свойства органов, формирующих эту физиологическую ось, что принципиально важно для понимания механизмов формирования и рецидивирования многих урологических заболеваний.

К л ю ч е в ы е с л о в а: почка, мочевой пузырь, мониторирование ЭКГ, ПЭТ/КТ головного мозга

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Бердичевский В.Б., Бердичевский Б.А., Сапоженкова Е.В., Шидин В.А., Гоняев А.Р., Павлова И.В., Болдырев А.Л. Физиология вегетативной регуляции функций почек и мочевого пузыря. клиническая значимость. Урология. 2023;1:114–118
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.114-118>

В 2019 г. на страницах авторитетного американского научного журнала «Ядерная медицина и технологии» в статье «Характеристика и снижение радиоактивности мочевого пузыря при позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-флуцикловином» Petra Lovtes et al. описали интересное наблюдение, согласно которому воздержание от мочеиспускания перед инъекцией радиофармпрепарата ¹⁸F-флуцикловина для ПЭТ/КТ-исследования всего тела человека приводит к значительно более низкой радиоактивности мочевого пузыря, чем целенаправленное мочеиспускание перед инъекцией. Иными словами, вегетативное обеспечение фазы наполнения и опорожнения мочевого пузыря каким-то образом влияет на изменение активности молекулярно-клеточного метаболизма в почках, обеспечивающего процессы клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции. Авторы считают, что механизмы, лежащие в основе этого явления, имеют чрезвычайно важную клиническую значимость и нуждаются в научном объяснении [1].

Имея собственный опыт проведения трансплантации почки и наблюдая за автономным поведением денервированного органа, трудно поверить, что вегетативная нервная система (ВНС) напрямую влияет на выполнение ими клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции в теле нового хозяина. Трансплантат самостоятельно выбирает оптимальный режим для поддержания прежде всего своей жизнедеятельности и часто проявляет исчерпывающие автономные свойства защиты себя от агрессивного гумо-

рального влияния метаболитов своего нового хозяина. Мы были свидетелями клинического наблюдения, когда через 3 года после трансплантации почки на фоне ее стабильного функционирования произошел тотальный панкреонекроз и гибель пациентки 45 лет от полиорганной недостаточности вследствие разлитого гнойного перитонита. Тяжелая аутоинтоксикация и жировая дистрофия всех органов и систем реципиента не коснулись трансплантата, который весь период фатального течения хирургической болезни эффективно защищал себя от губительного биохимического окружения [2]. Не значит ли это, что здоровая почка, являясь самодостаточной единицей тела человека, при определенных условиях через взаимодействие со структурными элементами вегетативной нервной системы способна инициировать физиологические эффекты, носящие адаптивное или даже оздоравливающее влияние и на себя, на остальные органы?

В процессе поиска ответа на этот вопрос, мы обратились к литературным базам данных Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, The Cochrane Library, eLIBRARY и другим доступным нам источникам. В результате поиска были найдены экспериментальные и клинические данные о том, что денервация собственных почек человека при злокачественной гипертензии достоверно разрывает симпатическую составляющую патогенеза этого вида нефрогенной гипертензии, а снижение интенсивности гемодинамики в нефронах, оказавшихся под исключительно парасимпатическим влиянием, сопровождается оздоравливающим эффектом на течение нефропатии. Таким образом, пря-

мого влияния вегетативной нервной системы на процессы мочеобразования не выявлено, однако сама почка способна вносить корректирующее влияние на активность центров вегетативного обеспечения организма человека в рамках дистанционного регулятора. И это научное направление может оказаться весьма перспективным в поиске ответов на многие вопросы [3–6].

Уже через 30 мин после пуска кровотока в пересаженной почке и наполнения ее сосудов артериальной кровью, насыщенной кислородом и биологически активными веществами, из мочеточника появляются первые капли окрашенной кровью мочи. Этот удивительный факт указывает на то, что перезагрузка почечной автономной системы начинается с восстановления клубочковой фильтрации воды в условиях нестабильности штомембран нефрона [7–9].

В первые несколько суток после операции продолжается полиурия с умеренным повышением уровня креатинина как следствие сохраняющейся недостаточности клубочковой фильтрации. Адекватное наполнение кровью почки и достаточный тонус ее сосудов инициируют повышение активности фильтрационных способностей нефрона, при этом ренин-ангиотензин-альдостероновая система становится основным регулятором скорости клубочковой фильтрации (СКФ) за счет координации сопротивления афферентных и эфферентных артериол [10–12].

Таким образом показано, что симпатический отдел вегетативной нервной системы играет одну из первостепенных ролей в регуляции функций почек, а реиннервация трансплантата, возникающая через 12 мес. после операции, может приводить к рецидиву основной болезни реципиента, ставшей причиной потери функции собственных почек [13–18].

Другой важной причиной потери почечного аллотрансплантата является рецидивирующее заболевание клубочков, известное как хроническая нефропатия аллотрансплантата [19–22]. Практически все заболевания, поражающие нативную почку, рецидивируют при трансплантации почки. У большинства пациентов рецидив исходного заболевания имеет минимальное клиническое значение, и только около 5% всех потерь трансплантата происходят в результате рецидива заболевания. Спектр повторных нефропатий довольно широк и варьируется от полного рецидива заболевания с различными рисками потери трансплантата до рецидива специфических признаков заболевания [23–25].

Клиническая картина рецидива включает раннюю массивную протеинурию, часто проявляющуюся уже в первой порции мочи из трансплантата. Активное лечение явного рецидива плазмаферезом высокоэффективно, и вероятность успеха выше, когда плазмаферез начинается в течение первых 3–4 дней после трансплантации. Спасительное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина-2, а также нестероидных противовоспалительных препаратов может частично снижать протеинурию, однако без существенного влияния на выживаемость трансплантата. У взрослых риск посттрансплантационного рецидива нефропатий составляет приблизительно 3% в течение 3 лет. Однако в остальных случаях трансплантат эффективно защищается от гуморальной агрессии нового хозяина [26–29].

Еще одна причина, способствующая возвратной нефропатии, — это рецидив гипертензии, которая может быть связана с факторами, присутствующими до трансплантации почки, с самой процедурой трансплантации и развивающимися после трансплантации. Проявления артериальной

гипертензии коррелируют с неблагоприятными почечными и сердечно-сосудистыми исходами и снижением выживаемости реципиентов почечного трансплантата [30–32].

Общепринято считать, что за иннервацию почек отвечают как симпатический, так и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Грудно-поясничный симпатический отдел (T10–L1) обеспечивает вазомоторное влияние через груднопоясничный нерв посредством синапсов в почечных и чревных ганглиях. Парасимпатические волокна блуждающего нерва, волокна межбрыжеечного сплетения (S2–S4) через афферентные волокна, воспринимающие боль и инициирующие проявления тошноты и рвоты, убедительно указывают на прохождение афферентных импульсов по вагусному пути. Однако до сих пор мало информации о том, как высшие мозговые центры регулируют сложный процесс не только мочеиспускания, но и мочеобразования [30–32].

Известно, что почки играют центральную роль в регуляции гомеостаза сердечно-сосудистой системы, обеспечивая баланс между потребляемой и выводимой из организма жидкостью во время его повседневной деятельности. Это формирует стабильность объема внеклеточной жидкости и поддержание нормального уровня артериального давления. Сохранение баланса жидкостей обеспечивается нервным и гуморальным регулированием, причем первое определяет быструю динамическую реакцию на изменение потребления натрия, тогда как второе создает более медленную долгосрочную модуляцию натрия и воды. Физиологический уровень активности почечных симпатических нервов регулируется путем интеграции данных от сердечно-сосудистых барорецепторов высокого и низкого давления, соматосенсорной и висцеральной систем, а также поступающей информацией от высших вегетативных корковых центров гипоталамической и медуллярной областей мозга на уровне, соответствующем выполняемой деятельности. При патофизиологических состояниях, таких как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хроническая нефропатия, может наблюдаться неадекватное симпатовозбуждение, усугубляющее тяжесть течения основной болезни. Функциональные исследования на животных подтвердили четкую связь между стимуляцией симпатического нерва и интенсивностью процессов клубочковой фильтрации, а также реабсорбции жидкости в проксимальных канальцах [33–35].

Основные функции почек заключаются в фильтрации крови, регулировании водно-электролитного баланса и выделении метаболических отходов с мочой. И действительно клинические и экспериментальные исследования показывают, что почечные симпатические (эфферентные) нервы играют важную роль в регуляции почечной функции, включая клубочковую фильтрацию, реабсорбцию натрия и высвобождение ренина. Почки также имеют чувствительную афферентную иннервацию, которая передает информацию в мозг для поддержания симпатической активности. Артериальная гипертензия и другие кардиометаболические заболевания, а возможно и нефропатии, связаны с гиперактивностью почечных симпатических и чувствительных нервов, но механистическое понимание этих взаимосвязей весьма ограничено. Клиническое применение эндоваскулярной абляции почечных нервов для лечения гипертонии дало многообещающие результаты, следовательно, необходимо более глубокое изучение того, как корковые центры ВНС через почечные нервы контролируют почку в физиологических и патофизиологических условиях и как они могут быть связаны с функциональным состоянием нижних мочевыводящих путей [36, 37].

Симпатическая и парасимпатическая системы интегрированы друг с другом в центральной нервной системе и обеспечивают сбалансированную регуляцию иннервируемых органов. Определенные корковые структуры и гипоталамус вносят свой вклад в регуляцию вегетативных контуров в стволе головного и спинного мозга. Функция нижних мочевыводящих путей контролируется нервными цепями в головном и спинном мозге, которые координируют активность висцеральной гладкой мускулатуры в мочевом пузыре и уретре с активностью поперечнополосатой мускулатуры во внешнем сфинктере уретры. Восходящие пути соединяются со структурами в стволе головного мозга для выполнения рефлекторных функций, а также с высшими центрами мозга (поясной и лобной извилинами), опосредующими хранение и сознательное восприятие ощущений, возникающих в результате наполнения мочевого пузыря [38].

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма и артериального давления является мощным неинвазивным инструментом, который все чаще используется для определения изменений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при различных физиологических и патофизиологических состояниях, таких как артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, дисфункция нижних мочевыводящих путей [39]. Оценку сегментарных механизмов вегетативной регуляции проводят по показателям HF (High Frequency) высокочастотного компонента, отражающего парасимпатическое влияние на органы-мишени, LF (Low Frequency), низкочастотного компонента отражающего преимущественно симпатическое влияние и надсегментарного, очень низкочастотного компонента VLF (Ultra Low Frequency), отражающего степень активности церебральных эрготропных систем. При этом доминирование низкочастотного компонента (LF), характеризующего преимущественно симпатическое влияние, зафиксировано в процессе накопления мочи и занимает 98% жизненного пространства человека, а высокочастотного компонента (HF), отражающего парасимпатическое влияние, проявляется в процессе принятия решения и реализации акта мочеиспускания [40].

Литературные данные по поводу значения корковых центров в контроле за мочеиспусканием весьма противоречивы. Одни считают, что передняя поясная извилина головного мозга, связанная с обеспечением сердечного ритма, может регулировать висцеральную активность через бета- и альфа-адренорецепторы функцию не только мочевого пузыря, но и почек. Проведение функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с одновременной электрокардиографией (ЭКГ) для изучения региональной активности мозга, показателей вариабельности сердечного ритма, а также мощности высоких и низких частот сердечного ритма выявило повышенную активность в передней части поясной извилины, связанную с симпатической модуляцией частоты сердечных сокращений, которая увеличивается во время наполнения мочевого пузыря [41, 42]. Другие авторы указывают на то, что раздражение передней области поясной извилины, находящейся под регулирующим влиянием гипоталамуса, через свои проекции с ядром блуждающего нерва сопровождается комплексом реакций, характерных для парасимпатического влияния ВНС, обеспечивающего процессы отдыха, восстановления и накопления энергетических ресурсов (урежение ритма сердца, снижение артериального давления, увеличение перистальтики кишечника и повышение тонуса детрузора). При этом раздражение задних отделов поясной извилины активирует комплекс реакций, характерных для симпатического влия-

ния ВНС (тахикардия, повышение артериального давления и температуры тела, торможение перистальтики кишечника и снижение тонуса мочевого пузыря). По результатам специальных исследований установлено, что парагиппокамп, лобная доля, червь и передняя поясная кора активировались по мере наполнения мочевого пузыря, а таламус и задняя поясная извилина — во время или сразу после произвольного контроля мочеиспускания [43–45]. Центр мочеиспускания расположен в медиальной части ствола головного мозга и при стимуляции оказывает двойное действие, вызывая сокращение мышц детрузора и расслабление сфинктера уретры с последующим мочеиспусканием. При ПЭТ/КТ-сканировании головного мозга в момент мочеиспускания наблюдается гиперметаболизм в медиальной зоне ствола (ядра Баррингтона), а после мочеиспускания — в области латерального или сторожевого центра мочеиспускания. Импульсы от мочевого пузыря через стволовые центры контроля за мочеиспусканием поступают в корковые центры, позволяющие вызвать или подавить рефлекс мочеиспускания. Иными словами, стволовые центры определяют протокол мочеиспускания (накапливать или опорожнить), а кора обеспечивает соблюдение этикета мочеиспускания (можно или нельзя) [46–48].

Таким образом, по результатам проведенного анализа доступной нам научной литературы можно высказать следующее предположение: снижение активности метаболизма меченой биомолекулы ^{18}F -флуцикловина в паренхиме почек и его поступления в мочевой пузырь в период целенаправленного воздержания от мочеиспускания, могло быть связано с активацией парасимпатического влияния на сосудистый тонус почечных артерий, сопровождающийся снижением интенсивности клубочной фильтрации, что нуждается в дополнительных исследованиях и уточнении [49].

Вегетативное обеспечение процессов наполнения и опорожнения мочевого пузыря, контроля за артериальным давлением, частотой сердечных сокращений и специализированными функциями нефрона находится в тесной взаимосвязи со стволовыми и корковыми центрами головного мозга. Эта функциональная ось позволяет по-новому взглянуть на их причинно-следственное взаимоотношение и выявить вклад каждой системы в формирование совместного жизненного пространства в организме конкретного человека. Интегративный подход к изучению настоящей проблемы позволит раскрыть новые ранее неизвестные автономные вегетативные свойства органов, формирующих физиологическую ось почка–ВНС–мочевой пузырь, их роль в нарушении кортикальных функций с развитием урологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lovrec P., Schuster D.M., Wagner R.H., Gabriel M., Savir-Baruch B. Characterizing and Mitigating Bladder Radioactivity on ^{18}F -Fluciclovine PET/CT. *J Nucl Med Technol.* 2020;48(1):24–29. Doi: 10.2967/jnmt.119.230581. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31604898.
2. Berdichevskiy V.B., Berdichevskiy B.A., Sultanbaev R.A. Kidney transplant urodynamics: Neuro physiologic consideration. *Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2014;16(1):85. /doi.org/10.15825/1995-1191-2014-1-85-88
3. Carrara M., Ferrario M., Bollen Pinto B. et al. The autonomic nervous system in septic shock and its role as a future therapeutic target: a narrative review. *Ann. Intensive Care.* 2021;11:80. https://doi.org/10.1186/s13613-021-00869-7
4. Liang B., Liang Y., Li R. et al. Effect of renal denervation on long-term outcomes in patients with resistant hypertension. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:117. https://doi.org/10.1186/s12933-021-01309-3
5. Li L., Xiong Y.L., Hu Z., Yao Y. Effect of Renal Denervation for the Management of Heart Rate in Patients With Hypertension: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;8:810321. Doi: 10.3389/fcvm.2021.810321.
6. Ansari Usman S., Leecorresponding Benjamin J. Renal Denervation in Hypertension Methodist Debakey Cardiovasc J. 2021;17(1):73–74. Doi: 10.14797/TPCC5120.
 7. Butani L., Berg G., Makker S.P. Microhematuria after renal transplantation in children. *Pediatric Nephrology*. 2002;17(12):1038–1041. <https://doi.org/10.1007/s00467-002-1000-5>
 8. Shane A. Bobart, Mariam P. Alexander, Khaled Shawwa. The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(5):840–847. Doi: 10.1093/ndt/gfz267.
 9. Peng He, Xiaoyong Y., Yang Zha. Microhematuria Enhances the Risks of Relapse and Renal Progression in Primary Membranous Nephropathy *Front. Med.*, 09 December 2021 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.704830>
 10. Ardalana M., Argania H., Mortazavia M. More urine is better after renal transplantation *Transplantation Proceedings*. 2003;35(7):2612–2613 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.09.060>Joel
 11. Ranaweera Ruwan Arudchelvam Joel. Polyuria after Renal Transplantation: A Case Report and Review of Literature. June 2021 *Surgical Case Reports*. Doi: 10.31487/j.SCR.2021.06.01.
 12. Neranga Samarasinghe, Joel Arudchelvam, Ruwan Ranaweera, Mariathas Priatharshan. Polyuria after Renal Transplantation: A Case Report and Review of Literature. *Surgical Case Reports*. Doi: 10.31487/j.SCR.2021.06.01.
 13. Buendia-Fuentes F. et al. Sympathetic reinnervation 1 year after heart transplantation, assessed using iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. *Transplant Proc.* 2011;43:2247–2248. Doi: 10.1016/j.transproceed.2011.05.020.
 14. Imamura T et al. Parasympathetic reinnervation accompanied by improved post-exercise heart rate recovery and quality of life in heart transplant recipients. *Int Heart J.* 2015;56:180–185. Doi: 10.1536/ihj.14-292.
 15. Nicholas J. Montarello Tania Salehi Alex P. Bate Multimodality Tachycardia-Induced Stress Testing Predicts a Low-Risk Group for Early Cardiovascular Mortality After Renal Transplantation Open Access Published: October 22, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.006>.
 16. Torres S. Hayden, Huesing Clara. Sympathetic innervation of the mouse kidney and liver arising from prevertebral ganglia. *Burk*, 25 AUG 2021. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00079.2021>
 17. Christensen Anders., Nygaard Sissel, Rolid Katrine. Strong evidence for parasympathetic sinoatrial reinnervation after heart transplantation *The Journal of Heart and Lung Transplantation* Available online 15 November 2021 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.11.005>.
 18. Korsgren O., Jansson L., Andersson A., Sundler F. Reinnervation of transplanted pancreatic islets. A comparison among islets implanted into the kidney, spleen, and liver. *Transplantation*, 01 Jul 1993, 56(1):138–143. PMID: 7687393.
 19. Hariharan S., Ajay K., Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2021; 385:729–743 Doi: 10.1056/NEJMr2014530/
 20. Gillian Divard and Valentin Goutaudier Global Perspective on Kidney Transplantation: France. October 2021;2 (10):1637–1640; Doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0002402021>
 21. Raynaud M., Aubert O., Divard G. Dynamic prediction of renal survival among deeply phenotyped kidney transplant recipients using artificial intelligence: an observational, international, multicohort study. Open Access Published: October 27, 2021 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00209-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00209-0)
 22. Sarih M., Yayar O., Yavuz A. Update on the Management of Urological Problems Following Kidney Transplantation. *Urol Int.* 2021;105:541–547. <https://doi.org/10.1159/000512885>
 23. Li S.S. et al. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. *Medicine* (Baltimore). 2016;95:e3847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310964/>.
 24. Matas A.J. et al. Causes and timing of end-stage renal disease after living kidney donation. *Am. J. Transplant.* 2018;18:1140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369517>
 25. Locke J.E. et al. Obesity increases the risk of end-stage renal disease among living kidney donors. *Kidney Int.* 2017;91:699. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041626>
 26. Allen P.J., Chadban S.J., Craig J.C., Lim W.H., Allen R.D.M., Clayton P.A., et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int.* 2017;92(2):461–469. Doi: 10.1016/j.kint.2017.03.015.
 27. Recurrent Crescentic Immunoglobulin A Nephropathy in the Graft Kidney *Indian J Nephrol* 2017; 27(5):335–336. Doi: 10.4103/0971-4065.175982.
 28. Tang Z., Ji S.M., Chen D.R., Wen J.Q., Chen J.S., Liu Z.H., et al. Recurrent or de novo IgA nephropathy with crescent formation after renal transplantation. *Ren Fail.* 2008;30:611–616. Doi: 10.1080/08860220802134516.
 29. Deng R., Dai Y., Zhang H., Liu L., Li J., Xiong Y., et al. Higher Incidence of Renal Allograft Glomerulonephritis in Living Related Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2018;50(8):2421–2425. Doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.050.
 30. Halimi, Jean-Michel.; Ortiz, Albertoc; Sarafidis Hypertension in kidney transplantation: a consensus statement of the 'hypertension and the kidney' working group of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*: 2021;39(8):1513–1521. Doi: 10.1097/HJH.0000000000002879.
 31. Lofutradis C., Sarafidis P., Marinaki S. et al. Role of hypertension in kidney transplant recipients. *J Hum Hypertens* 35, 958–969 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00540-5>
 32. Schwotzer Nora, Wuerzner Gregoire Hypertension after kidney transplantation September 2021. *Revue Médicale Suisse*. 2021;17(750):1571–1574.
 33. Hansen J., Netter F. Netter's Atlas of Human Anatomy, 6th Edition, Philadelphia, Penn.: Sanders Elsevier. 2014;308-12, 316–318.
 34. Jöhl E.? Norvell James E.? Anderson M. Assessment of possible parasympathetic innervation of the kidney *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1983;8(3):291–294.
 35. Zhang H., Reitz A., Kollias S., Summers P., Curt A., Schurch B. An fMRI study of the role of suprapontine brain structures in the voluntary voiding control induced by pelvic floor contraction. *Neuroimage*. 2005;24:174–180. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.027.
 36. Edward J. Johns. Autonomic regulation of kidney function. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:203–214. Doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00017-1.
 37. John W. Osborn, Roman Tyshynsky, Lucy Vulchanova. Function of Renal Nerves in Kidney Physiology and Pathophysiology *Annu Rev Physiol.* 2021;83:429–450. Doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-091656.
 38. Alexander M., Biering-Sorensen F., Wyndaele J.-International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury *Spinal Cord*. 2009;47:36–43. <https://doi.org/10.1038/sc.2008.121>
 39. Tricia Adjei, Wilhelm von Rosenberg, Takashi Nakamura. The ClassA framework: HRV based assessment of SNS and PNS dynamics without LF-HF controversies. *Frontiers in Physiology* 10. Doi: 10.3389/fphys.2019.00505.
 40. Khan A.A., Lip G.Y.H., Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(11):e13174. Doi: 10.1111/eci.13174.
 41. Bhaskar A., Oommen V. A simple model for demonstrating the factors affecting glomerular filtration rate. *Adv Physiol Educ.* 2018;42(2):380–382. Doi: 10.1152/advan.00195.2017.
 42. Komlosi P., Bell P.D., Zhang Z.R. Tubuloglomerular feedback mechanisms in nephron segments beyond the macula densa. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(1):57–62. Doi: 10.1097/MNH.0b013e32831daf54
 43. Critchley H., Christopher J. Mathias, Oliver Josephs. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*. 2003;126(10):2139–2152. <https://doi.org/10.1093/brain/awg216>
 44. Wu W., Su Y., Huang H., Chen M., Fan F., Zhu D., Li K., Guo Z., Liang Z. and Huang H. Neuroimaging Study Investigating the Supraspinal Control of Lower Urinary Tract Function in Man With Orthotopic Ileal Neobladder. *Front. Surg.* 2021;8:751236. Doi: 10.3389/fsurg.2021.751236.
 45. Griffiths D. Functional imaging of structures involved in neural control of the lower urinary tract. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:121–133. Doi: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00007-9
 46. Fowler C.J., Griffiths D.J. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *NeuroUrol Urodyn.* 2010;29:49–55. Doi: 10.1002/nau.20740.
 47. Nofzinger E., Buysse Daniel J., Miewald Jean M. Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking Brain. 2002;125(Pt 5):1105–1115. Doi: 10.1093/brain/awf103.
 48. Berdichevsky V.B., Berdichevsky B.A. Complementari study of brain metabolism by combined positron emission and computer tomography. *International Journal of Radiology and Radiation Therapy*. 2018;5(1):30.
 49. David M. Schuster, Cristina Nanni, Stefano Fanti. Anti-1-Amino-3-18F-Fluorocyclobutane-1-Carboxylic Acid: Physiologic Uptake Patterns, Incidental Findings, and Variants That May Simulate Disease *J Nucl Med.* 2014;55(12):1986–1992. Doi: 10.2967/jnumed.114.143628.

Поступила 26.01.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 26.01.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

PHYSIOLOGY OF AUTONOMIC REGULATION OF
KIDNEY AND BLADDER FUNCTIONS AND ITS CLINICAL
SIGNIFICANCE

V.B. Berdichevsky¹, B.A. Berdichevsky¹, Ye.V. Sapozhenkova¹,
V.A. Shidin¹, A.R. Gonyaev², I.V. Pavlova³, A.L. Boldyrev³

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

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: doktor_bba@mail.ru

The results of a search in PubMed and Elibraru.ru databases using the keywords "autonomic regulation", "kidney function", "bladder function", "ECG monitoring", "PET/CT of the brain" are presented in the review. A regulation of bladder functions, control of blood pressure, heart rate and specialized functions of the nephron are discussed, which are in close relationship with the stem and cortical centers of the brain. The review presents an update at their cause-and-effect relationship and the place of each system in the formation of the general autonomic tone. The proposed integrative approach to the study of this problem will reveal previously unknown autonomous properties of the organs that form this physiological axis and determine the role of cortical dysfunction in the development of visceral pathology, which is fundamentally important for understanding the mechanisms of formation and recurrence of many urological diseases.

Key words: kidney, bladder, ECG monitoring, PET/CT of the brain

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Berdichevsky V.B., Berdichevsky B.A., Sapozhenkova Ye.V., Shidin V.A., Gonyaev A.R., Pavlova I.V., Boldyrev A.L. Physiology of autonomic regulation of kidney and bladder functions and its clinical significance. Urologiya. 2023;1:114–118

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.114-118>

Информация об авторах

Бердичевский В.Б. – д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии ВГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава РФ, Тюмень, Россия; e-mail: urologmu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0186-6514>. elibrary SPIN: 9768-5704

Бердичевский Б.А. – д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии ВГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава РФ, Тюмень,

Россия; e-mail: doktor_bba@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9414-8510>. elibrary SPIN: 4630-3855

Сапоженкова Е.В. – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ВГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава РФ, Тюмень, Россия; e-mail: ekaterina_chibulaeva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2253-2297>. elibrary SPIN-код: 7270-2232

Шидин В.А. – д.м.н., доцент кафедры гистологии ВГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава РФ, Тюмень, Россия; e-mail: vshidin@mail.ru

Гоняев А.Р. – аспирант кафедры онкологии с курсом урологии ВГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава РФ, Тюмень, Россия; e-mail: a.gonyaev25@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1619-4714>.

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

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

Author information:

Berdichevsky V.B. – Ph.D., MD, associate 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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0186-6514>; elibrary SPIN: 9768-5704 e-mail: urologmu@mail.ru

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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9414-8510>; elibrary SPIN: 4630-3855 e-mail: doktor_bba@mail.ru

Sapozhenkova Ye.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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2253-2297>; elibrary SPIN: 7270-2232; e-mail: ekaterina_chibulaeva@mail.ru

Shidin V.A. – Ph.D., associate professor of the Department of Histology; e-mail: vshidin@mail.ru

Gonyaev A.R. – postgraduate student of 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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1619-4714>. e-mail: a.gonyaev25@yandex.ru

Pavlova I.V. – Ph.D., urologist, Medical Sanitary Department "Neftyanik", Tyumen, Russia; e-mail: iraena@mail.ru

Boldyrev A.L. – urologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia. e-mail: boldyrev.a.l@yandex.ru

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ В ИСТОРИИ УРОЛОГИИ И ПОГРАНИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ В 2023 ГОДУ. ЧАСТЬ 1

В 2023 г. исполняется:

– **915 лет** со дня рождения Евпраксии (1108–1180), автора первого на Руси руководства по медицине «Мази». В этом сочинении был отражен опыт по распознаванию и лечению известных в то время заболеваний. Восьмая глава руководства посвящена моче. В ней автор рекомендует диагностировать ряд заболеваний по физическим свойствам мочи и дает советы по лечению некоторых заболеваний мочевыводящих путей;

– **530 лет** со дня рождения профессора медицины Базельского университета Парацельса (1493–1541), разработавшего учение о дозировке лекарств и впервые применившего минеральные воды для лечения урологических болезней;

– **480 лет** со дня выхода в свет в 1543 г. работы профессора Падуанского университета Везалия (1514–1564) «О строении человеческого тела», в которой впервые были подробно описаны мочевые и половые органы и научно обоснована взаимосвязь их строения и функции;

– **435 лет** как испанский врач F. Diaz (1525–1590) в 1588 г. издал в Мадриде первый капитальный труд по урологии, в котором были подробно описаны мочекаменная болезнь, воспалительные заболевания мочеполовых органов, симптоматика аденомы предстательной железы и некоторые другие болезни, а также техника выполнения ряда оперативных вмешательств;

– **395 лет** со дня рождения M. Malpighi (1628–1694), впервые описавшего микроскопическое строение почки (мальпигиевые тельца);

– **365 лет** со дня рождения голландского хирурга J. Rau (1658–1719), разработавшего многие вопросы цистолитотомии;

– **345 лет** со дня рождения F. Peyronie (1678–1747), описавшего пластическую индурацию полового члена (болезнь Пейрони);

– **335 лет** со дня смерти итальянского хирурга D. Marchetti (1626–1688), впервые в мире в 1686 г. выполнившего нефротомию у больного, страдавшего камнем почки;

– **300 лет** со дня смерти A. van Leeuwenhoek (1632–1723) – голландского естествоиспытателя, впервые описавшего сперматозоиды;

– **295 лет** со дня рождения английского хирурга J. Hunter (1728–1793), обосновавшего методы бужирования стриктур уретры и наружной уретротомии;

– **290 лет** со дня основания в 1733 г. в Петербурге при адмиралтейском и сухопутном госпиталях медицинских школ для подготовки лекарей. Ученики этих школ подробно изучали болезни мочеполовых органов и технику катетеризации мочевого пузыря. В 1786 г. госпитальные школы были преобразованы в медико-хирургические училища;

– **255 лет** со дня рождения Я. В. Виллие (1768–1854), президента Петербургской Медико-хирургической академии, известного своими трудами по диагностике и лечению стриктур уретры;

– **225 лет** со дня рождения L. D'Etiolles (1798–1860), предложившего в 1822 г. первый цистолитотриптер;

– **210 лет** со дня рождения И. П. Матюшенкова (1813–1878), в 1866 г. основавшего первую в России урологическую клинику при медицинском факультете Московского университета (ныне урологическая клиника Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова). В 1851 г. он защитил докторскую диссертацию, посвященную оперативному лечению камней мочевого пузыря. Был первым председателем первого в России Научного общества хирургов, основанного в Москве в 1873 г.;

– **210 лет** со дня рождения профессора А. А. Киттера (1813–1879) – автора работ по диагностике и лечению стриктур уретры и мочекаменной болезни. Им предложена оригинальная конструкция уретротомы. В 1836 г. он защитил диссертацию «Сравнение камнесечения и камнедробления», в которой научно обосновал показания к этим методам лечения камней мочевого пузыря;

– **205 лет** со дня рождения H. J. Bigelow (1818–1890), профессора Гарвардского университета, усовершенствовавшего методику цистолитотрипсии;

– **200 лет** как К. И. Грум-Гржимайло впервые в России в 1823 г. осуществил надлобковое сечение мочевого пузыря для удаления камня, однако камень во время операции удалить не удалось, так как он был «обхвачен отолстевшим мочевым пузырем»;

– **190 лет** со дня рождения профессора Ю. Ф. Косинского (1833–1914), впервые в России в 1884 г. выполнившего нефрэктомия по поводу калькулезного пионефроза. Автор ряда работ по лечению стриктур уретры и диагностического метода «пальпаторной гематурии»;

– **190 лет** со дня рождения профессора Е. И. Богдановского (1833–1888) – директора госпитальной хирургической клиники Санкт-Петербургской Медико-хирургической академии, автора классического труда «Каменная болезнь» (СПб., 1887);

– **190 лет** со дня рождения профессора К. Ф. Геппенера (1833–1874) – основоположника отечественной урогинекологии, автора первого руководства по урогинекологии на русском языке (СПб., 1865). Широкую известность получили его работы о пузырьно-влагалищных свищах;

– **180 лет** со дня рождения R. Koch (1843–1910), открывшего возбудителя туберкулеза;

– **180 лет** со дня рождения и 140 лет со дня смерти отечественного хирурга И. И. Дуброво (1843–1883), впервые в мире в 1874 г. применившего глухой кетгутовый

шов при высоком сечении мочевого пузыря. В 1879 г. он защитил докторскую диссертацию «К вопросу о радикальном лечении варикоцеле»;

– **180 лет** со дня смерти профессора И. Ф. Буша (1771–1843) – основоположника первой отечественной хирургической школы. Автор первого на русском языке учебника по хирургии «Руководство к преподаванию хирургии» (СПб., 1807), выдержавшего пять изданий. В учебнике много внимания было уделено болезням мочевых и половых органов. Создатель школы хирургов-урологов;

– **175 лет** со дня рождения М. Nitze (1848–1906), изобретателя цистоскопа;

– **170 лет** со дня рождения и 100 лет со дня смерти П. Ф. Богданова (1853–1923) – видного представителя отечественной урологии, директора урологической клиники медицинского факультета Московского университета. Явился инициатором создания в 1923 г. Московского общества урологов и был первым его председателем;

– **165 лет** со дня смерти J. Muller (1801–1858), впервые подробно изучившего эмбриогенез и установившего стадии развития мочеполовой системы;

– **160 лет** со дня опубликования И. В. Буяльским (1789–1866) в 1863 г. классического труда о почечных сосудах «Фотографические рисунки вытравленных артерий и вен почек человеческих» (СПб., 1863);

– **160 лет** со дня рождения И. И. Маклецова (1863–1961) – основоположника урологии в Харькове, заведующего кафедрой урологии Украинского института усовершенствования врачей;

– **155 лет** со дня рождения профессора А. В. Мартынова (1868–1934), который с 1907 по 1910 г. возглавлял урологическую (андрологическую) клинику медицинского факультета Московского университета. Разработал технику рассечения перешейки подковообразной почки и ряд других операций;

– **155 лет** со дня смерти П. А. Дубовицкого (1815–1868), профессора кафедры хирургической патологии Петербургской медико-хирургической академии, изучившего патогенез нефроптоза и подробно описавшего симптомы этой болезни;

– **150 лет** со дня рождения профессора Н. Ф. Лежнева (1873–1932), основателя урологической клиники Второго Московского университета, среди работ которого видное место занимают труды по нефролитиазу, туберкулезу мочевых и половых органов, гонорее, опухолям мочевого пузыря, санаторно-курортному лечению урологических болезней;

– **150 лет** со дня смерти французского хирурга и уролога А. Nelaton (1807–1873), предложившего для катеризации мочевого пузыря катетер из вулканизированной резины, который впоследствии стал носить его имя, а для извлечения фрагментов разрушенного камня после цистолитотрипсии специальный аспиратор;

– **145 лет** со дня рождения профессора В. А. Гораша (1878–1942), директора урологической клиники Ленинградского института усовершенствования врачей, предложившего один из способов нефропексии при нефроптозе;

– **140 лет** как Н. В. Склифосовский (1836–1904) впервые в России в 1883 г. выполнил нефролитотомию;

– **140 лет** как великий русский физиолог И. П. Павлов (1849–1936) впервые в мире в 1883 г. выполнил на собаке пересадку мочеточников под кожу;

– **140 лет** со дня смерти отечественного хирурга И. И. Дуброво (1843–1883), впервые в мире в 1874 г. применившего глухой кетгутовый шов при высоком сечении мочевого пузыря;

– **135 лет** со дня рождения профессора А. П. Цулукидзе (1888–1967), основателя кафедры урологии Тбилисского медицинского института и Грузинского научно-исследовательского института урологии и нефрологии. Им были опубликованы оригинальные исследования по мочекаменной болезни, аденоме предстательной железы, опухолям мочевого пузыря и другим урологическим заболеваниям. Широкой популярностью пользовались написанные им руководства «Очерки оперативной урологии» (М., 1955), «Основы урологической хирургии» (М., 1962) и др.;

– **125 лет** со дня рождения А. Я. Абрамяна (1898–1990) – Героя Социалистического Труда, Лауреата Государственной премии, Заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора, руководителя урологической клиники (1953–1975) Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ) им. М. Ф. Владимирского, одного из основоположников отечественной урологии.

– **125 лет** как С. П. Федоров (1869–1936) впервые в России в 1898 г. выполнил одноэтапную надлобковую чреспузырную аденомэктомию;

– **125 лет** со дня смерти L. Dittel (1815–1898), основоположника урологии в Австрии;

– **120 лет** как F. Voelker и E. Joseph в 1903 г. предложили хромоцистоскопию (индигокарминовую пробу), сыгравшую значительную роль в диагностике урологических болезней;

– **120 лет** со дня рождения Т. Millin (1903–1980), предложившего позадилоновую простатэктомию (аденомэктомию);

– **120 лет** со дня смерти E. Bottini (1835–1903), предложившего в 1874 г. специальный термокаутер для выжигания выступающих в просвет уретры узлов у больных, страдающих аденомой предстательной железы;

– **115 лет** со дня проведения в Париже в 1908 г. первого конгресса Международной ассоциации урологов. Президентом конгресса был J. Albarran (1850–1912);

– **115 лет** как А. Н. Гагман (1871–1935) в 1908 г. опубликовал первое в России руководство по цистоскопии;

– **115 лет** со дня смерти отечественного хирурга П. И. Дьяконова (1855–1908), основавшего в 1897 г. журнал «Хирургия», в котором были опубликованы многие классические труды по урологии;

– **110 лет** со дня рождения одного из основоположников урологии в Дании, профессора J. Christoffersen (1913–1992);

– **110 лет** со дня смерти W. van Stockum (1860–1913), ведущего хирурга госпиталя в Роттердаме, разработавшего технику позадилоновой аденомэктомии;

– **110 лет** со дня смерти B. Bardenheuer (1839–1913), выполнявшего в 1887 г. цистэктомию;

– **110 лет** со дня смерти американского хирурга Ch. Mc. Burney (1845–1913), выполнившего 135 лет назад первую аппендэктомию юноше 19 лет по поводу аппендицита;

– **105 лет** как W. Magnes в 1918 г. впервые выполнил пиелоскопию;

– 105 лет как Е. Н. Weld в 1918 г. предложил для ретроградной пиелографии вводить в мочевые пути 25%-ный раствор бромистого натрия, дающего отчетливое изображение на рентгенограмме;

– 105 лет со дня смерти В. И. Земблинова (1854–1918), основоположника учения о значении пиелотубулярных рефлюксов в генезе пиелонефрита;

– 100 лет со дня организации в 1923 г. Московского научного общества урологов, первым председателем был профессор П. Ф. Богданов (1853–1923);

– 100 лет со дня основания в 1923 г. урологической клиники Петроградского медицинского института (ныне Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова). Основателем и первым директором клиники была профессор С. Н. Лисовская (1876–1951), затем с 1951 по 1970 г. – профессор А. М. Гаспарян, с 1970 по 1995 г. – профессор В. Н. Ткачук, а с 1995 г. – профессор С. Х. Аль-Шукри;

– 100 лет со дня смерти К. Röntgen (1845–1923), открывшего X-лучи, названные в его честь рентгеновскими. В настоящее время рентгенодиагностика широко применяется при заболеваниях почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов;

– 95 лет со дня рождения О. Л. Тиктинского (1928–2015), профессора кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, почетного члена Российского общества урологов, почетного президента Ассоциации андрологов России, действительного члена Международной академии информатизации, Петровской академии наук. Им были созданы и внедрены в клинику новые научные направления: первичный гиперпаратиреозидизм и мочекаменная болезнь; концепция органосохраняющих операций при коралловидном нефролитиазе с предшествующей паратиреоидэктомией и проведением восходящего литолиза; влияние недостаточности витамина Д в организме человека на возникновение дистрофии почечных канальцев и образование камней в почках; иммунологические особенности пиелонефрита и многое другое;

– 90 лет со дня смерти профессора Н. С. Перешивкина (1878–1933) – ученика С. П. Федорова, подробно изучившего различные аспекты рентгенодиагностики урологических болезней на заре применения этого метода исследования;

– 85 лет со дня рождения Анатолия Федоровича Даренкова, чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессора, заместителя директора НИИ урологии МЗ РФ;

– 55 лет со дня смерти профессора А. А. Чайки (1881–1968) – ученика С. П. Федорова, одного из основоположников урологии на Украине;

– 30 лет со дня смерти одного из основоположников урологии в Венгрии профессора А. Babics (1902–1993);

– 25 лет со дня смерти советского и российского уролога, профессора, член-корреспондента АМН СССР Ю. А. Пытеля (1929–1998). Ю. А. Пытель свои научные труды посвятил изучению патогенеза и симптоматики пиелонефрита, других заболеваний мочевыделительной системы и разработке методов диагностики и лечения этих заболеваний, а также исследованию физиологических и анатомо-функциональных особенностей мочевыделительной системы. Под руководством Ю. А. Пытеля и непосредственном участии в урологическую практику внедрен метод аутогемотрансфузии заболеваний. Значимый вклад внес в разработку и внедрение новых лабораторных и лучевых методов диагностики урологических заболеваний почек, мочевого пузыря и предстательной железы. Автор свыше 500 научных работ и монографий. Под руководством Ю. А. Пытеля подготовлено и защищено 12 докторских и 52 кандидатских диссертаций;

– 15 лет со дня смерти Евсея Борисовича Мазо, чл.-корр. РАМН, Заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

– 10 лет со дня смерти М. Ф. Трапезниковой (1929–2013), доктора медицинских наук, профессора, академика РАМН. Заслуженный деятель науки РСФСР. Получила известность в медицинской среде как крупный ученый, чьи труды посвящены самым различным разделам урологии. Вела большую научную, лечебно-консультативную, организационную работу не только в клинике, но и в Московской области, являясь главным урологом Московской области;

– 10 лет со дня смерти Н. А. Лопаткина (1924–2013), советского и российского уролога и нефролога, основателя и первого руководителя (1978–2007) Научно-исследовательского института урологии Министерства здравоохранения РСФСР (с 1991 г. – РФ). Доктора медицинских наук, академика АМН СССР. Герой Социалистического Труда.

И.Н. Ткачук, к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.119-121>

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ В ИСТОРИИ УРОЛОГИИ И ПОГРАНИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ В 2023 ГОДУ. ЧАСТЬ 2

В 2023 г. исполняется:

— **100 лет** со дня основания в 1923 г. научно-практического журнала Российского общества урологов «Урология». Основателями и первыми редакторами журнала были профессора С. П. Федоров, Р. М. Фронштейн и Б. Н. Хольцов. В марте 1923 г. в Москве вышел в свет первый номер журнала тиражом 1000 экземпляров и объемом в 3 печатных листа. Журнал поднимал серьезные научные проблемы, публиковал интересные и глубокие по содержанию статьи и быстро завоевал популярность среди отечественных хирургов и урологов. В 1976 г. тираж журнала достиг 11 тыс. экземпляров. На сегодняшний день журнал «Урология» является одним из лучших медицинских журналов страны, знакомя урологов России с новейшими достижениями науки. Он богат по содержанию и хорошо иллюстрирован, имеет очень сильную и квалифицированную редколлегию;

— **530 лет** со дня рождения профессора медицины Базельского университета Парацельса (1493–1541), разработавшего учение о дозировке лекарств и впервые в истории применившего минеральные воды для лечения урологических больных;

— **445 лет** со дня рождения английского врача Вильяма Гарвея (1578–1657), открывшего в 1628 г. кровообращение;

— **380 лет** со дня рождения знаменитого итальянского врача и анатома Лоренцо Беллини (1643–1704), открывшего канальцевую систему почек. В своем сочинении «Анатомическое рассуждение о строении и назначении почек» (1662) Беллини опроверг общепризнанную точку зрения, согласно которой почка представляет собой «плотное мясистое тело», и доказал наличие канальцевой системы в этом органе;

— **300 лет** со дня смерти голландского естествоиспытателя A. van Leuwenhoek (1632–1723), впервые в мире описавшего сперматозоиды. Этот любознательный человек, изобретя микроскоп, первым делом стал рассматривать свой эякулят, что позволило ему совершить величайшее научное открытие;

— **300 лет** назад, в 1723 г., начались клинические проявления постгонорейной стриктуры уретры у великого реформатора императора Петра I (дизурия, странгурия, повторные острые задержки мочеиспускания). Не только личные страдания, но и неукротимая жажда преуспеть во всех делах и науках объясняют интерес Петра Великого к урологии. Он приобрел урологический инструментарий в Голландии, освоил технику бужирования уретры и катетеризации мочевого пузыря, выполняя эти манипуляции себе сам. Он также участвовал в хирургических операциях в качестве ассистента. Это дает основание некоторым авторам называть Петра I «первым урологом России». Петр I умер от уросепсиса и «антонова огня», героически спасая утопающих и переохладившись в холодной воде осенью 1725 г.;

— **275 лет** со дня рождения известного петербургского ученого А. М. Шумлянского (1748–1796), который в 1782 г. защитил докторскую диссертацию на немец-

ком языке «De structura renum» («О строении почек»). Шумлянский установил особенности гистологического строения почек, эта диссертация в корне опрокинула все существовавшие в то время в науке теории о строении и функции почек и снискала автору мировую известность;

— **255 лет** как начал свою врачебную деятельность (1768) И. П. Венедиктов. Этот доктор, закончив Петербургскую госпитальную школу, превратился в Москве в виртуоза промежностного камнесечения — за 36 лет работы в Екатерининской больнице он выполнил с хорошим результатом 4000 литотомий;

— **250 лет** со дня рождения профессора Ф. А. Гильдебрандта (1773–1845), который с 1804 по 1830 г. возглавлял кафедру хирургии Московского университета, хорошо разбираясь и в вопросах урологии. Занимался лечением мочекаменной болезни. Описал коралловидные камни почек. Ф. А. Гильдебрандт в 1812 г. в течение 13 сут. сопровождал и лечил генерала П. И. Багратиона, который получил огнестрельное ранение левой большеберцовой кости в Бородинском сражении и умер от сепсиса [см. Давидов М. И. Рана П. И. Багратиона // *Анналы хирургии*. 2019. № 1. С. 66–72];

— **210 лет** со дня рождения И. П. Матюшенкова (1813–1878), в 1866 г. основавшего первую в России урологическую клинику на медицинском факультете Московского университета. Ныне это прославленная урологическая клиника Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. Иван Петрович был человеком интересным и своеобразным. И. М. Сеченов оставил о нем свои воспоминания. И. П. Матюшенков же о И. М. Сеченове и С. П. Боткине отзывался не лестно: «Поковыряют у лягушки около гузенной косточки и печатают», обвинял Р. Вирхова в плагиате. В 1850 г. Матюшенков защитил докторскую диссертацию, посвященную оперативному лечению камней мочевого пузыря. Являлся первым председателем пер-



Заседание редколлегии журнала «Урология». 1960-е годы



Лоренцо Беллини

вого в России Научного общества хирургов, основанного в Москве в 1873 г.;

— **200 лет** как К. И. Грум-Гржимайло впервые в нашей стране в 1823 г. осуществил надлобковое сечение мочевого пузыря для удаления камня. Однако «первый блин оказался комом» — камень во время хирургического вмешательства удалить не удалось, ибо он был «обхвачен отолстевшим мочевым пузырем». Первую удачную цистолитотомию надлобко-

вым доступом вскоре выполнил скромный смоленский хирург Ф. Г. Ушаков, а в ближайшие годы — А. А. Киттер, Ф. И. Иноземцев и другие известные хирурги;

— **190 лет** со дня рождения основоположника отечественной урогинекологии К. Ф. Геппенера (1833–1874). Профессор Геппенер — автор первого руководства по урогинекологии на русском языке (СПб., 1865). Его работы о мочеполовых свищах и аномалиях органов мочеполовой системы получили всемирную известность. Сам профессор произвел 22 операции фистулопластики при пузырно-влагалищных свищах, в 18 случаях с удачным исходом — полным закрытием свища;

— **190 лет** со дня рождения профессора Е. И. Богдановского (1833–1888), директора госпитальной хирургической клиники Санкт-Петербургской Медико-хирургической академии, автора классического труда «Каменная болезнь» (СПб., 1887). Евстафий Иванович лечил знаменитого поэта Н. А. Некрасова, у которого раковая опухоль прямой кишки сдавила мочеточники и вызвала уремию и множественные гнойно-септические осложнения;

— **190 лет** со дня рождения знаменитого российского профессора Ю. Ф. Косинского (1833–1914), работавшего в Варшаве, которая в XIX в. принадлежала России. Этот профессор медицинского факультета Варшавского университета в 1884 г. произвел первую нефрэктомия в России. Операция была выполнена 32-летней женщине по поводу калькулезного пиелонефроза под наркозом хлороформом и продолжалась более 2 ч. Длина поясничного разреза составляла 18 см, размеры удаленной почки — 16х11 см, гнойные полости ее содержали 9 камней. Больная выздоровела;

— **180 лет** со дня рождения немецкого бактериолога Роберта Коха (R. Koch) (1843–1910), открывшего в 1882 г. возбудителя туберкулеза, за что в 1905 г. ему была присуждена Нобелевская премия;

— **180 лет** со дня смерти профессора И. Ф. Буша (1771–1843), основоположника первой русской хирургической школы, автора первого учебника по хирургии на русском языке «Руководство к преподаванию хирургии» (СПб., 1807), выдержавшего 5 изданий. В этом руководстве много места было уделено болезням почек и мочеполовых органов, которые Иван Федорович знал в совершенстве. И. Ф. Буш воспитал целую плеяду

хирургов-урологов, среди которых стали профессорами Х. Х. Саломон, И. В. Буяльский, И. В. Рклицкий;

— **175 лет** со дня рождения Макса Нитце (M. Nitze) (1848–1906), сконструировавшего цистоскоп. Нитце демонстрировал применение своего инструмента сначала в октябре 1877 г. на трупе в больнице г. Дрездена, а 9 марта 1879 г., усовершенствовав цистоскоп, — на больном непосредственно во время заседания Венского урологического общества. Изобретение цистоскопа стало выдающимся открытием в урологии, оказавшим революционное воздействие на все ее дальнейшее развитие. На основе цистоскопии были разработаны все современные эндоскопические методы диагностики и лечения. Современного уролога невозможно представить без цистоскопа в руках — это тот инструмент, которым он «добывает свой хлеб»;

— **150 лет** со дня смерти знаменитого французского уролога и хирурга А. Нелатона (A. Nelaton) (1807–1873). Урологические заболевания были подробно описаны им в IV и V томах классического труда «Elements de pathologie Chirurgicale» (Paris, 1844–1859), переведенного на русский язык и изданного в Санкт-Петербурге в 1890 г. Нелатон известен в истории урологии по двум изобретениям: катетер (носящий его имя) из вулканизированной резины для катетеризации мочевого пузыря и специальный аспиратор для извлечения фрагментов разрушенного камня после контактной цистолитотрипсии;

— **150 лет** со дня рождения С. С. Зимницкого (1873–1927), известного клинициста, автора работ по определению функции почек. Разработал и внедрил в практику метод определения функциональной способности почек, который носит его имя (проба Зимницкого);



*Изобретатель цистоскопа
Макс Нитце*



Здание, в котором размещалась первая урологическая клиника в России, организованная в 1866 г. на медицинском факультете Московского университета



Вручение А.Я. Абрамю государственной награды. Москва, Кремль. 1978 г.

– 150 лет со дня рождения профессора В. М. Мыша (1873–1947), прекрасного клинициста, организатора урологической помощи в Сибири, автора широко известных «Клинических лекций по урологии» (1926, 1936);

– 145 лет со дня рождения академика АМН СССР, профессора С. Р. Миротворцева (1878–1949), одного из основателей Саратовской школы урологов, имевшей трех ректоров-урологов, в разное время возглавлявших Саратовский государственный медицинский университет (С. Р. Миротворцев, Б. А. Никитин, акад. П. В. Глыбочко). С. Р. Миротворцевым опубликованы работы по мочекаменной болезни, аномалиям почек, стриктурам мочепускающего канала. Разработанный С. Р. Миротворцевым способ пересадки мочеточников в кишку хорошо известен всем урологам мира;

– 125 лет как С. П. Федоров (1869–1936) впервые в России в 1898 г. произвел одноэтапную надлобковую чреспузырную аденомэктомию;

– 125 лет со дня смерти А. Dittel (1815–1898), основоположника урологии в Австрии;

– 120 лет со дня рождения профессора Г. И. Гольдина (1903–1964), многолетнего начальника урологического отделения Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко, главного уролога Советской армии; известного своими работами по огнестрельным ранениям мочевого пузыря, циститам и различным аспектам военно-полевой урологии;

– 100 лет со дня смерти Вильгельма Конрада Рентгена (W.K. Röntgen) (1845–1923), открывшего в 1895 г. X-лучи, названные в честь ученого рентгеновскими. Рентгенодиагностика, как и эндоскопия, настолько прочно вошли в урологическую практику, что современная урология по сути является дисциплиной инструментально-рентгенологической;

– 100 лет как А. Т. Лидский в 1923 г. разработал способ позадилобковой аденомэктомию;

– 100 лет со дня рождения известного немецкого уролога, профессора Морица Мебеля (род. 1923 г.). После захвата власти Гитлером эмигрировал в СССР, 9 мая 1945 г. встретил старшим лейтенантом Красной армии. Вернувшись в 1958 г. в ГДР, постепенно превратился в знаменитого ученого, профессора урологии в берлинской клинике Шарите, в 1967 г. в Берлине впервые в Германии произвел успешную трансплантацию почки;

– 100 лет со дня основания в 1923 г. Московского научного урологического общества, первым председателем которого был избран профессор П. Ф. Богданов (1853–1923), членами – учредителями общества являлись Р. М. Фронштейн, П. А. Герцен, С. П. Федоров, А. В. Мартынов, П. Д. Соловов и другие;

– 100 лет со дня основания в 1923 г. урологической клиники Петроградского медицинского института (ныне – Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова). Основателем и первым директором клиники до 1951 г. была профессор С. Н. Лисовская (1876–1951), затем с 1951 по 1970 г. – профессор А. М. Гаспарян (1902–1970), с 1970 по 1995 г. – профессор В. Н. Ткачук (1930–2022), с 1995 г. – профессор С. Х. Аль-Шукри.

– 90 лет со дня рождения член-корр. РАМН, профессора В. Н. Степанова (1933–2001), заведующего кафедрой урологии Российской медицинской академии последилового образования с 1992 по 2001 г. В. Н. Степанов приложил немало усилий для внедрения в урологическую практику КТ, МРТ, УЗИ, эндоскопических методов, мини-инвазивных эндоурологических операций;

– 90 лет со дня рождения засл. деятеля науки, профессора Н. И. Тарасова (1933–2020), многолетнего заведующего кафедрой урологии и андрологии и ректора Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск), внесшего большой вклад в разработку проблем мочекаменной болезни, хронического простатита и других распространенных заболеваний;

– 65 лет как в 1958 г. в урологической клинике 2-го ММИ им. Н. И. Пирогова (ныне – РНИМУ) Н. А. Лопаткиным с сотрудниками впервые в стране был проведен гемодиализ;

– 40 лет как в нашей стране было организовано регулярное проведение Всесоюзной школы – семинара молодых ученых-урологов. Первая школа-семинар прошла в Тбилиси в 1983 г., затем она состоялась в Ереване (1985) и Баку (1987). На каждой Школе 20 наиболее авторитетных профессоров страны проводили занятия с молодыми учеными по актуальным проблемам урологии. Среди профессоров были Н. А. Лопаткин, А. Ф. Даренков, Н. Е. Савченко, Д. В. Кан, Ю. А. Пытель, В. Г. Горюнов, А. Л. Шабал, В. С. Карпенко, О. Л. Тиктинский, Е. Б. Мазо,



Президиум одной из Российских урологических конференций



Проф. Ю.А. Пытель и зав. учебной частью доцент Ю.Г. Аляев у переходящего красного знамени "Вперед к победе коммунизма"

И. Ф. Юнда, Э. К. Яниенко и другие ведущие ученые; в качестве учеников фигурировали А. Г. Мартов, Т. С. Перепанова, В. А. Козлов, М. И. Давидов, В. Ф. Онопко, В. Н. Крупин и некоторые другие специалисты в возрасте до 30–35 лет, подававшие надежды в науке;

– 40 лет как в 1983 г. по инициативе и проекту профессора, академика АН Татарстана Э. Н. Ситдыкова,

известного во всем мире по хирургическому лечению рака мочевого пузыря и доброкачественной гиперплазии простаты, был построен и введен в эксплуатацию новый многоэтажный корпус Урологического центра Казани, оснащенный самой современной аппаратурой для диагностики и лечения больных; ныне этот Центр возглавляет профессор М. Э. Ситдыкова. В 2023 г. Казань ждет участников Конгресса РОУ;

– 30 лет как в 1993 г. в Великобритании, в графстве Кент, произошло третье величайшее случайное открытие в медицине (после открытия X-лучей Рентгеном и антибиотиков Флемингом). Ученые проводили исследование нового кардиологического препарата – силденафила. Препарат вызвал разочарование у кардиологов, ибо слабо воздействовал на сердечно-сосудистую систему, но привел в невероятный восторг всех испытуемых пациентов мужского пола, обнаруживших у себя мощнейшую эрекцию. Так были открыты ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, совершившие революцию в лечении больных эректильной дисфункцией.

М. И. Давидов,
Почетный член Российского общества урологов,
доцент, ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера»
МЗ РФ, Пермь, Россия

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.122-125>



1 НОМЕР ЖУРНАЛА УРОЛОГИЯ, январь-март 1923 года.

УРОЛОГИЯ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ
С. П. Федорова, Р. М. Фролотовой
и В. Н. Хилина

№ 1

Январь—Март 1923 г.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО

СОДЕРЖАНИЕ

Ст.	Страницы
И. П. Федорова	1
В. Н. Хилина	2
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	3
В. Н. Хилина	4
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	5
В. Н. Хилина	6
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	7
В. Н. Хилина	8
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	9
В. Н. Хилина	10
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	11
В. Н. Хилина	12
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	13
В. Н. Хилина	14
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	15
В. Н. Хилина	16
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	17
В. Н. Хилина	18
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	19
В. Н. Хилина	20
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	21
В. Н. Хилина	22
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	23
В. Н. Хилина	24
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	25
В. Н. Хилина	26
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	27
В. Н. Хилина	28
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	29
В. Н. Хилина	30
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	31
В. Н. Хилина	32
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	33
В. Н. Хилина	34
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	35
В. Н. Хилина	36
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	37
В. Н. Хилина	38
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	39
В. Н. Хилина	40
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	41
В. Н. Хилина	42
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	43
В. Н. Хилина	44
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	45
В. Н. Хилина	46
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	47
В. Н. Хилина	48
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	49
В. Н. Хилина	50
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	51
В. Н. Хилина	52
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	53
В. Н. Хилина	54
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	55
В. Н. Хилина	56
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	57
В. Н. Хилина	58
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	59
В. Н. Хилина	60
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	61
В. Н. Хилина	62
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	63
В. Н. Хилина	64
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	65
В. Н. Хилина	66
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	67
В. Н. Хилина	68
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	69
В. Н. Хилина	70
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	71
В. Н. Хилина	72
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	73
В. Н. Хилина	74
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	75
В. Н. Хилина	76
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	77
В. Н. Хилина	78
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	79
В. Н. Хилина	80
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	81
В. Н. Хилина	82
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	83
В. Н. Хилина	84
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	85
В. Н. Хилина	86
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	87
В. Н. Хилина	88
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	89
В. Н. Хилина	90
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	91
В. Н. Хилина	92
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	93
В. Н. Хилина	94
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	95
В. Н. Хилина	96
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	97
В. Н. Хилина	98
С. П. Федорова, Р. М. Фролотова	99
В. Н. Хилина	100

В наше время, когда в силу необходимости специализации в области медицины распространяется все шире, является вполне своевременным и естественным создание специальных журналов.

Урология, как отдельная самостоятельная дисциплина, давно встала на ноги и нечего доказывать ее жизнеспособности. В связи с введением ее с текущего года в круг обязательных предметов преподавания на медицинских факультетах, ее несомненно обеспечена широкая будущность. В Западной Европе и в Америке давно имеет место издание урологической периодической печати, и если до сих пор в России не было специального журнала, посвященного вопросам урологии, то это объясняется лишь событиями последнего времени.

Мы ставим себе задачей объединить на научной почве возможно больше урологов, до сих пор единицами рассеянных по широкой территории России.

Программа журнала такова: статьи по вопросам хирургической урологии, статьи, касающиеся инфекционных заболеваний. Мы предполагаем в этом отделе широко раскрыть страницы журнала для провинциальных коллег и просим поддерживать журнал путем присылки работ для напечатания. Крайне стесненные объемом журнала, мы здесь же принуждены просить товарищей экономить место, памятуя золотые слова: скупое, но многое. В настоящее время мы не в состоянии печатать монографий. Истории болезней, литература вопроса, указатель источников должны быть сокращены до пределов возможностей.

Учитывая далее положение провинциальных, а нередко и столичных врачей, которым сплошь и рядом недоступна иностранная литература, особенно специальная, мы предполагаем значительное количество места уделять рефератам, при чем таковые по мере возможности мы будем составлять по типу сборных рефератов.

Наконец, мы предполагаем помещать краткие отчеты о заседаниях урологических обществ и съездов, а в отделе хроники давать сведения о жизни и деятельности урологических кафедр различных стран.

Мы ставим себе, как видно, широкие задачи, мы приложим силы, чтобы их осуществить, и просим помочь нам в этом вниманием к журналу.

Редакция.

Первичная атония мочевого пузыря.

Проф. Р. М. Фро н ш т е й н (Москва).

Клиническая картина атонии мочевого пузыря настолько общезвестна, что не заслуживает особого описания. В этиологическом отношении атония мочевого пузыря как острая, так и хроническая, изучены детально, за исключением одной группы, где нет механических препятствий для оттока мочи, нет заболевания предстательной железы, нет никаких симптомов органического заболевания центральной нервной системы,—словом, ни одного из обычных этиологических моментов.

К изучению этих случаев—случаев первичной атонии мочевого пузыря в этиологическом отношении—я и хочу обратиться в этой работе. Первый, кто описал случай атонии мочевого пузыря без механической обструкции и без повреждения центральной нервной системы, был Molliet. Больные его были старцы, и для объяснения атонии автор умозрительно принял теорию наличия воспалительных процессов в пузырно-простатическом первом сплетении.

Ullizman указал, что недостаточное опорожнение пузыря, наблюдающееся, как правило, у старцев, не всегда должно быть связываемо с заболеванием простаты. Причину неполного опорожнения мочевого пузыря следует чаще, чем это делается обычно, искать в старческих (артериосклеротических) изменениях стенки мочевого пузыря. Почти такого же мнения придерживается и Landois. Эндо- и периартерииты локализуются при этом не только в предстательной железе, но в процесс вовлекается и пузырная стенка. Wate наблюдал атонию мочевого пузыря у 70-летнего мужчины, страдавшего одновременно миокардитом, эмфиземой легких и резким артериосклерозом. В виду того, что были исключены обычные этиологические моменты, автор утверждал, что атония зависела от старческого перерождения пузырной мускулатуры, подобно имевшемуся перерождению сердца, почек и легких.

Guyon описал подобные случаи расстройства функции мочевого пузыря под термином «простатизм без простаты» и выдвинул новую теорию для объяснения их этиологии. Атония мочевого пузыря обусловлена в этих случаях падением жизненной энергии организма в результате хронического отравления его теми или иными ядами, или в результате преждевременного изнашивания его. Это не есть артериосклеротический процесс в обычном смысле этого слова, это—конечный результат многих факторов, вызванных одним этиологическим моментом. Этот взгляд Guyon'a нашел себе подтверждение в анатомических изысканиях Цехановского, который пришел к заключению, что мочевой пузырь изнашивается чаще, чем другие органы, особенно при злоупотреблениях алкоголем.

Еще Dittel указал, что среди волокон мышцы пузыря у лиц пожилого возраста можно констатировать наличие жировой ткани. У лиц преклонного возраста такое жировое перерождение наблюдается и в поперечно-полосатых мышцах наружного сфинктера уретры.

Вполне понятно, что жировое перерождение детрузора ведет за собой уменьшение сократительной способности пузыря, и случайного чрезмерного растяжения его, вызванного той или иной причиной, достаточно для того, чтобы пузырь навсегда потерял способность сокращаться (Thompson). От длительного давления мочи на пузырную стенку и отсутствия активных движений ее наступает атрофия мышечных волокон, и пузырь постепенно превращается в тонкостенный неэластичный мешок, неспособный к активному сокращению и служащий лишь в качестве резервуара для скопляющейся мочи. Züscherkandl также указывает, что мышечная пузыря, сократительная способность которого под влиянием тех или иных причин пала, подвергается с течением времени атрофии. Атрофия мышц в свою очередь вызывает полное прекращение функций пузыря.

Случай Weber'a является подтверждением вышеприведенной теории. Weber наблюдал атонию без механической обструкции у 57-летнего мужчины, который не мог различать, наполнен ли его пузырь мочой или нет. Эту местную потерю чувствительности слизистой мочевого пузыря автор считает ранним симптомом нервного заболевания последней и полагает, что она и послужила причиной хронического задержания мочи и вторичной атонии мочевого пузыря.

Подводить, однако, все случаи этой категории атоний под упомянутую теорию нельзя. Так, Walker указывает, что в некоторых его случаях наблюдалась, наоборот, значительная гиперестезия мочевого пузыря. Weber полагает, что гипостезия мочевого пузыря является начальным симптомом заболевания центральной нервной системы, табеса, хотя ему и не удалось обнаружить каких-либо других объективных симптомов последнего.

Вопрос о том, не имеется ли в этих случаях действительно наличие табетического поражения мочевого пузыря, возникал и у Walker'a и последний отвергнул всякую возможность такового на основании следующего: одного пациента Walker наблюдал в течение 14 лет, другого—12 лет, третьего—8 лет, четвертого—6 лет, пятого и шестого—5 лет, седьмого—2 года. За этот значительный период времени наблюдалось лишь нарастание местных явлений со стороны мочевого пузыря и ни разу не удалось отметить каких-либо симптомов заболевания центральной нервной системы, которые, конечно, должны были бы развиваться, если бы наличие табеса.

Далее, данные цистоскопического исследования также говорят против того, что этиологию этих атоний следует искать в поражении центральной нервной системы. Еще Nitze указал, что в ранних стадиях табеса наблюдаются при цистоскопировании трабекулы в мочевом пузыре. Эти наблюдения Nitze были подтверждены на клиническом материале Bohm'e—8 случаев, мой—20 случаев и Walker'ом—31 случай. При этом оказалось, что область пузырного треугольника остается неизменной, тогда как боковые стенки и верхушка пузыря заняты трабекулами. В случаях Walker'a трабекулы бывали иногда на одной стороне выражены более резко, чем на другой. При этом иногда удавалось наблюдать лишь одну перекладину, которая выдавалась на значительном протяжении в полость пузыря (см. ниже мой случай, № 4), и Walker объясняет это явление не гипертрофией той части, которая выдается в пузырь в виде мышечной перекладины, а атрофией окружающих ее частей.

Для объяснения своих случаев Walker полагает, что имелось дело с поражением центра мочеиспускания. Но так как трудно предположить возможность изолированного поражения одного центра при целости

остальных частей спинного мозга, то автор высказывает мысль, что мы имеем дело с заболеванием симпатического рефлекторного центра, заложенного в подчревном и геморронтальном симпатических сплетениях.

Shattock, разбирая свой случай, высказывает предположение, что дело идет об идиопатическом расширении мочевого пузыря, идентичном идиопатическому расширению сигмовидной кишки (болезнь Hirschsprung'a), вероятнее всего врожденного происхождения. Доказательств этому своему взгляду автор не приводит.

Albarran выдвинул новую теорию, основываясь на наблюдениях Chetwood'a, который указал, что если перерождение мышцы, опорожняющей мочевой пузырь, может вызвать атонию его, то таковая же может быть вызвана и перерождением мышцы, закрывающей пузырь. При этом наблюдается постоянная контрактура шейки мочевого пузыря, обусловленная фиброзным кольцевым сужением его, повидимому, результатом гоноккокковой инфекции, — сужением идентичным с таковыми же сужениями мочеиспускательного канала.

Albarran указывает, что диагноз таких случаев крайне затруднителен и может быть поставлен часто лишь при операции. В качестве диагностического симптома может служить то обстоятельство, что вводимый в этих случаях катетр у самой шейки пузыря должен преодолевать некоторое, нередко значительное, препятствие. В одном таком случае, предполагая, что атония вызвана атрофией простаты, Albarran сделал экстирпацию ее. Восстановления функций пузыря после этого не последовало, микроскопическое исследование удаленной железы указало на нормальное строение ее. Таким образом несомненно, что автор имел дело с атонией, обусловленной не заболеванием простаты. Постоянно должна преследовать нас мысль, чем вызвана атония? Если путем длительного наблюдения или путем цистоскопии мы можем исключить заболевание нервной системы, то каким образом исключить атрофию простаты? Далее, является вопрос, нужно ли вообще исключать последнюю, не лучше ли подводить все случаи атоний без механической обструкции и заболевания центральной нервной системы под категорию случаев атрофии простаты и делать экстирпацию ее — технически, правда, трудную, но дающую блестящие результаты?

Ответ на второй вопрос ясен, если разрушение шейки мочевого пузыря, деформированной в результате атрофии простаты, дает блестящие функциональные результаты, то при поражении избирательно сфинктера пузыря или всей стенки пузыря разрушение шейки его результатов, повидимому, дать не может.

Таким образом несомненно, что в этих случаях оперативное вмешательство на шейке пузыря показано лишь тогда, когда оператор не думает встретить болезнь Chetwood'a. В этих случаях экстирпация простаты противопоказана, как не могущая дать улучшения функций пузыря.

Поэтому следует во всех случаях атонии без механической обструкции стремиться возможно тщательнее исключить атрофию простаты, что является очень нетрудным при внимательном ректальном исследовании и при катетеризации, когда обращает на себя внимание короткость уретры у лиц с атрофичной простатой. При болезни Chetwood'a при объективном исследовании обычно наблюдается фиброзное препятствие для инструментов у входа в пузырь, и при уретроскопии, по Гольдшмидту, удастся легко видеть деформацию выхода.

Мне лично пришлось наблюдать четыре случая атонии мочевого пузыря без механической обструкции для оттока и при полном здоровье центральной нервной системы.

Здоровый мужчина 26-ти лет. Сношений не имел. Всегда, насколько себя помнит, мочился реже своих товарищей. Позывы к мочеиспусканию постоянны, никогда не были, так что обыкновенно больной мочился 1—2 раза в сутки. Со стороны кишечника запоров не отмечается. За последнее время после усиленных переходов стал замечать тяжесть внизу живота и непроизвольное истечение мочи. Центральная нервная система, по заключению проф. Крамера, отклонений от нормы не являет, то же самое со стороны половых органов и уретры. Помочился больной с большим трудом и после долгого ожидания в количестве 600 грм. Пузырь после этого при перкуссии растянут до пупка. Выпущено катетром около 2.500 грм. мочи. Моча нормальная. При цистоскопии значительная бледность окраски слизистой пузыря—трабекул складок нет. Два повторных исследования на протяжении 3-х месяцев дали одинаковые результаты. Подвергнуться какой-либо терапии больной не пожелал и как испытуемый был отправлен на комиссию.

Этот случай у здорового в остальных отношениях мужчины может быть объяснен, по-моему, исключительно потерей чувствительности слизистой мочевого пузыря (редкое мочеиспускание в анамнезе) и чрезмерным на этой почве расширением пузыря, вызвавшим вторичную атрофию сперва мышцы, опорожняющей мочевой пузырь (затруднение в мочеиспускании), затем запирающей его (недержание мочи).

Случай второй, в июне 1912 года, наблюдался мною совместно с проф. Браунштейном. Больной 50-ти лет жалуется на полное задержание мочи в течение суток. Легко удалось ввести желатиновый катетр № 20 и фиксировать его. Уретра вполне нормальна и легко проходима. Выпущено около 1.200 грм. мочи, моча по составу удовлетворительна. Предстательная железа обычных для взрослого человека размеров. Рефлексы не изменены и каких-либо объективных отклонений со стороны центральной нервной системы отметить не удалось. В анамнезе гоноррея. Сифилис отрицается. Явления значительного общего артериосклероза. За последние два года заметил замедление истечения мочи; накануне задержания мочи сильно устал от ходьбы. Больному была предписана регулярная катетеризация три раза в сутки, которая осложнилась тяжелой формой острого цистита, по поводу чего его видел проф. Мартынов. Под влиянием промываний пузыря явления цистита стихли и постепенно исчезла и атония. В августе 1912 г. остаточной мочи было всего 20 грм. и катетеризация была оставлена. Больной прослежен мною до февраля 1922 года, когда он погиб от сиппика. За эти десять лет периодически у больного появлялась задержка мочи, которая всегда стояла в связи с физическим утомлением, постепенно исчезала под влиянием катетеризации и заменялась, правда, вялым, но активным мочеиспусканием. Произведенная мною несколько раз цистоскопия никаких отклонений от нормы в полости мочевого пузыря не обнаружила.

Третий случай наблюдается мною до настоящего времени в течение уже 11-ти лет. Мужчина 40 лет, вполне здоровый, не болевший половыми болезнями, обратился ко мне в 1911 году в сентябре по поводу острого задержания мочи в течение суток после усиленной ходьбы. После исследования половой и нервной системы ничего патологического не обнаружено. Под влиянием катетеризации через пять дней появилось произвольное мочеиспускание, а еще через две недели исчезла совершенно атония. С тех пор задержание мочи у больного наблюдалось еще пять раз, всякий раз после мышечной усталости и всякий раз быстро исчезало под влиянием систематической катетеризации.

Для объяснений этого случая я должен остановиться на теории артериосклеротического перерождения мышц пузыря, когда физического переутомления бывало достаточно, чтобы вывести из равновесия перерожденные мышцы и нарушить правильность их функций.

Четвертый случай наблюдался в госпитальной хирургической клинике Московского университета. Инженер В., 58-ми лет, поступил 5/XI 1918 года с жалобами на затруднение акта мочеиспускания и общую слабость. 26-ти лет больной перенес уретрит, постоянно страдал запорами. В течение последних 25-ти лет моча идет вялой струей, больному долго приходится надуваться, пока не появится моча. С годами эти затруднения выросли и присоединились еще и частые позывы. В 45 лет угасло половое влечение. Полгода назад врач обнаружил атонию мочевого пузыря. Несмотря на катетеризацию, последняя не улучшалась, появились явления общей септико-уремии, почему и обратился в клинику. При исследовании обнаружено: со стороны нервной системы—норма. Пузырь ясно прощупывается над лобком в виде шара. Самостоятельно не мочится. Катетеризируется три, четыре раза в сутки. Предстательная железа не увеличена. При цистоскопии (уретра легко проходима) слизистая пу-

зря анемична. Трабекул в пузыре не обнаружено. В области правого мочеточника слизистая в виде паруса-складки выдается в область пузыря. Мочи за сутки 3,500 грм., моча мутная, удельный вес 1,008, белка следы. В осадке много гнойных телец—одиночные эритроциты и гладиовые цилиндры. Больной пробыл в клинике с 5/X до 21/X. За это время ему три раза в сутки выпускали мочу катетром и делали подкожные инъекции стрихнина и мышьяка. Общая слабость, апатия, сонливость, сухость во рту, с которыми он поступил в клинику, за это время не только не улучшились, но сильно прогрессировали; количество мочи и качество ее не улучшались, поэтому и было решено произвести ему цистостомию. 22/XI под местной анестезией наложен свищ. Пузырь поднят к мышцам, введен дренаж. При исследовании пальцем через пузырь простата не увеличена. 23/XI общее состояние было без изменений. Мочи за сутки 1,200 грм. 24/XI икота, общая слабость. Температура нормальна. Суточное количество мочи 1,000 грм. Моча темно-красного цвета, содержит много эритроцитов. В дальнейшем явления септико-уремии нарастали, и 1/XII больной, при постепенно нараставших явлениях сердечной слабости, скончался. Вскрытие брюшной полости: стенки пузыря истончены за счет мышечного слоя. Предстательная железа не увеличена, вес ее 14 грм. Деформации выхода пузыря нет. При микроскопическом исследовании стенка пузыря оказалась истонченной—значительное развитие соединительной ткани среди мышечного слоя. Местами полное замещение мышечных волокон фиброзной тканью.

Таким образом мы имели в этом случае дело с атонией, вызванной перерождением самой стенки мочевого пузыря, и данный случай вполне сходен с выше приведенным случаем Albarran'a.

Подводя итоги всему вышеизложенному, следует прийти к заключению, что существуют случаи атонии мочевого пузыря без каких-либо следов поражения центральной нервной системы, без всяких механических препятствий для оттока мочи. Атония в этих случаях обуславливается или потерей эластичности мышцы, запирающей мочевой пузырь, или чаще недостаточностью мышцы, опирающейся на пузырь. Этиологический момент этих случаев атонии, однако, далеко не всегда ясен. Можно думать, что пузырная мышца дегенерируется в результате артериосклероза или каких-либо повторных инфекций. Можно думать, что пузырная мышца атрофируется или в результате местного заболевания периферической нервной системы, или вторично в результате чрезмерного ее растяжения и предварительной гипертрофии. Какова бы эта атрофия ни была,—васкулярная, миогенная, инфекционная, нейрогенная или смешанная,—она ведет за собою полную потерю сократительной способности пузыря, временную или постоянную, является страданием в последнем случае крайне грозным по своим последствиям и заслуживает выделения в отдельную нозологическую единицу под названием—первичная атония мочевого пузыря.

ИРБИС

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ "УРОЛОГИЯ"

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. В редакцию присылать статью по электронной почте по адресу: urology@bionika-media.ru.
2. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, печать. Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешение на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи.
3. В начале статьи пишутся инициалы и фамилии авторов, названия статьи, учреждения (или учреждений), из которого она вышла, на русском и английском языках. Если учреждений несколько, необходимо делать сноски в виде цифр к каждому учреждению и, соответственно, к фамилии автора из этого учреждения. **Максимальное количество авторов оригинальных статей – 5 (если это не мультицентровое исследование), обзоров, лекций, наблюдений из практики – 3.**
4. К статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках. В конце резюме нужно написать 3–5 ключевых слов. **Резюме должно быть структурированным, т.е. если это собственное исследование, необходимы следующие разделы: Цель, Материалы и методы, Результаты, Обсуждение, Выводы или Заключение.**
5. Объем оригинальных статей, обзоров литературы не должен превышать 35 000 знаков с пробелами, заметок из практики – 20000. В статье должно быть не более 3–4 рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ. Все сокращения при первом упоминании необходимо раскрыть. Таблицы должны быть построены наглядно, соответствовать содержанию граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. Необходимо указать единицы измерения ко всем показателям на русском языке. Таблица должна иметь название. Аббревиатуры обязательно должны быть раскрыты в Примечании к таблице, даже если они уже были расшифрованы в тексте статьи. Число иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы, схемы) – до 4 штук. Формат файла фотографии – tiff или jpeg, расширение – 300 dpi. Подписуемая подпись располагается сразу после рисунка. Рисунки должны быть пронумерованы и при необходимости иметь пометку «верх» и «низ». Если автор использует рисунки, заимствованные из чужих источников, обязательно должна быть не него ссылка, а в случае если это заимствовано из зарубежного издания, необходим перевод на русский язык всех обозначений на рисунке и указано... адаптировано по [номер источника, цитируемого в списке литературы].
6. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.
7. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, присылать нельзя.
8. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Список литературы

1. Ссылки на литературу приводятся в статье строго по мере цитирования, т.е. 1, 2, 3 и т.д., **НЕ** в алфавитном порядке, указываются в квадратных скобках. В списке литературы каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все ссылки, которые приводятся в тексте, по мере цитирования.
2. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. В литературных источниках, прилагаемых к статье, целесообразно отражать фундаментальные или наиболее актуальные труды по теме работы, включение ссылок на отечественных авторов обязательно. В списках литературы статей, присылаемых из других стран, обязательно должны быть приведены наиболее значимые и современные труды российских авторов по излагаемой в статье проблеме. За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.
3. В конце литературной ссылки, англоязычной и русскоязычной (где имеется), необходимо предоставлять цифровой идентификатор объекта – индекс DOI.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

Названия российских изданий необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

Необходимо указать автора для связи, А также сведения обо всех авторах статьи на русском и английском языках:

Смирнов А.П. – к.м.н. ассистент кафедры урологии лечебного факультета ФGAOU BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: smirnov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>

Smirnov A.P. – Cand.Med.Sci. assistant at the Department of Urology of Medical faculty in FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: smirnov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>

ПОДПИСКА

УРОЛОГИЯ

www.bionika-media.ru

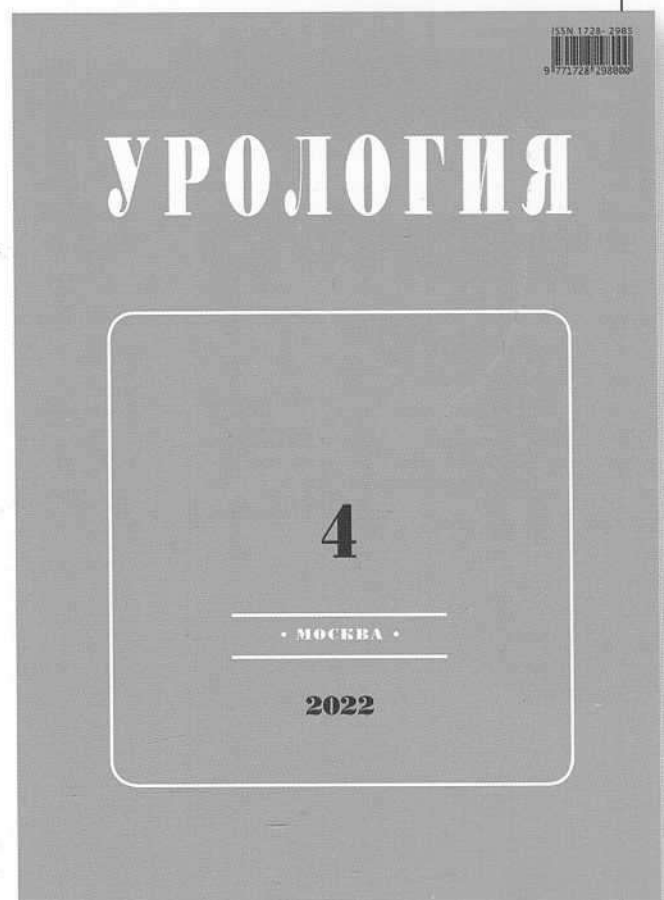
Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2023 год:

Годовая подписка
3 198 руб. 00 коп.

Первое полугодие
1 779 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/>

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 дизурических 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 стадии); устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллажурия, 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. **Условие отпуска из аптек:** без рецепта.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОСТАМОЛ® УНО ОТ 31.03.2022.

Информация для специалистов здравоохранения. RU-PROS-04-2022-v01-print. Утверждено 06.07.2022.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/ А. Менарини»,
123112, Москва,
Пресненская наб., 10,
БЦ «Башня на набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00,
факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

РЕКЛАМА