

ISSN 1728- 2985



9 771728 298000

УРОЛОГИЯ



2

• МОСКВА •

2023

UROLOGIJA

Bi-monthly peer-reviewed scientific medical journal

FOUNDED IN JANUARY 1923

2

MARCH-APRIL

2023

EDITORIAL BOARD MEMBERS:

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

EDITORIAL BOARD:

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

Editorial Office Address

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

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

E-MAIL: UROLOGY@BIONIKA-MEDIA.RU

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

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



LLC «BIONIKA MEDIA INNOVATION»

EDITORIAL COUNCIL:

S. N. ALEKSEENKO, Dr.Med.Sci., Prof. (Krasnodar);
S. M. ALFEROV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
S. KH. AL-SHUKRI, Dr.Med.Sci., Prof. (Saint-Petersburg);
P. V. GLYBOCHKO, Academician of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
A. V. GRINEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Smolensk);
V. N. ZHURAVLEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Ekaterinburg);
M. I. KOGAN, Dr.Med.Sci., Prof. (Rostov-on-Don);
E. V. KULCHAVENYA, Dr.Med.Sci., Prof. (Novosibirsk);
B. P. MATVEEV, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);
A. A. MURADYAN, Dr.Med.Sci., Prof. (Yerevan);
K. G. NABER, Prof. (Germany);
— A. I. NEIMARK, Dr.Med.Sci., Prof. (Barnaul);
V. N. PAVLOV, Academician of RAS, Dr.Med.Sci., Prof. (Ufa);
S. B. PETROV, Dr.Med.Sci., Prof. (Saint-Petersburg);
V. M. POPKOV, Dr.Med.Sci., Prof. (Saratov);
R. V. SALLYUKOV, PhD (Moscow);
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 l. 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".

УРОЛОГИЯ

Двухмесячный научно-практический журнал

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1923 г.

2

МАРТ-АПРЕЛЬ
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. КРИВОБОРОДОВ, д.м.н., проф. (Москва)
О. Б. ЛОРАН, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва)
В. Б. МАТВЕЕВ, член-корр. РАН, д.м.н.,
проф. (Москва)
В. Л. МЕДВЕДЕВ, д.м.н., проф. (Краснодар)
А. Ю. ПАВЛОВ, д.м.н., проф. (Москва)
Т. С. ПЕРЕПАНОВА, д.м.н., проф. (Москва)
Д. Ю. ПУШКАРЬ, акад. РАН, д.м.н.,
проф. (Москва)
В. И. РУДЕНКО, д.м.н., проф. (Москва)
М. Э. СИТДЫКОВА, д.м.н., проф. (Казань)
О. В. ТЕОДОРОВИЧ, д.м.н., проф. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Адрес редакции журнала:

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

ТЕЛ. (ФАКС) (495) 334-43-88

E-MAIL: UROLOGY@BIONIKA-MEDIA.RU

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ: ТЕЛ. (495) 786-25-57

ОТДЕЛ ПОДПИСКИ: ТЕЛ. (495) 332-02-63

bionika media

ООО «БИОНИКА МЕДИА ИННОВАЦИИ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

С. Н. АЛЕКСЕЕВ, 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. СТРОСКИЙ, 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 П9485

Подписные индексы по Объединенному каталогу «Пресса России»
Индекс 43117

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

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

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

Председатель Совета
директоров: Красивская И.Г.

Генеральный директор:
Горяинова О.О.

Редактор: 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:
Дивлекеева Н.И.

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Ю.Г. Аляев, З.К. Гаджиева, М.А. Газимиев, Е.В. Полякова.
Журнал «Урология» – 100 лет

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Х.С. Ибишев, В.К. Мамедов, Ю.Л. Набока,
Х.Х. Ильясов, М.И. Коган. Цитологическое исследование мочи
в дифференциальной диагностике рецидивирующей инфекции
нижних мочевыводящих путей

А.С. Аль-Шукри, А.В. Максимова, Н.И. Дуб, С.В. Костюков,
А.А. Манченко, И.Д. Майоров, Ю.А. Пономарева, С.Б.
Петров. Профилактика развития катетер-ассоциированных
инфекций мочевыделительной системы у пациентов в раннем
послеоперационном периоде

Б.К. Комяков, М.В. Шевнин, В.А. Очеленко, В.А. Тарасов,
О.А. Клиценко. Качество жизни и сексуальная функция у женщин
с посткоитальным циститом

А.А. Пранович, Д.В. Калинин, Н.О. Султанова,
Ю.А. Степанова, А.Ю. Борукаев. Особенности инкрустации
мочеточниковых стентов у пациентов с кальций-оксалатными и
мочекислыми конкрементами

М.И. Коган, Н.Э. Авадиева, Л.С. Геворкян, Ю.А. Логинов,
А.М. Метелкин, А.А. Митин, А.А. Патрикеев. Результаты
многоцентрового проспективного сравнительного исследования
препарата Андрогель® у мужчин с недостаточностью эндогенного
тестостерона и симптомами нижних мочевыводящих путей
при доброкачественной гиперплазии предстательной железы
 («ПОТОК»)

А.О. Морозов, С.В. Вовденко, П.Ш. Мальцагова,
Л.Г. Спивак. Эффективность и безопасность препарата
Простатекс у больных хроническим простатитом/синдромом
хронической тазовой боли. Результаты исследования IV фазы
«ПРЕСТИЖ»

Д.Н. Хотько, А.И. Хотько, В.М. Попков, А.И. Тарасенко.
Динамика остеопонтина в сыворотке крови и моче в
раннем послеоперационном периоде после перкутанной
нефролитотрипсии

С.С. Дунаевская, А.А. Косик, М.Ф. Кучкаров, Е.В. Репина,
И.С. Попов. Особенности кровотока нефротрансплантата при
пересадке почки

В.Л. Медведев, А.М. Опольский. Малоинвазивные методы
оперативной коррекции пузырно-маточных свищей

Krunal Vishavadia, Sandip Solanki, Hiren Prajapati,
Madhu Sharma. Оценка характера назначения лекарственных
препаратов при гиперактивном мочевом пузыре специалистами
различных специальностей в Индии: анализ тенденций в
назначениях

И.В. Виноградов, М.Ю. Габля, Д.С. Рогозин, О.Х.
Тажетдинов, Е.Г. Новикова, Д.М. Фатеев, Ю.В. Олефир,
Г.М.В. Эстевеш. Лечение infertility у мужчин с
патоспермией на фоне оксидативного стресса

М.А.А. Аль-Ваджих, И.В. Виноградов. Роль ультразвукового
исследования с доплерографией при травмах органов мошонки
и полового члена

ОНКОУРОЛОГИЯ

А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.И. Алавердян,
К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкар. Лечение локализованного
рака предстательной железы с использованием ультразвуковой
абляции при помощи роботического комплекса «Focal One»

CONTENTS

Yu.G. Iyaev, Z.K. Gadzhieva, M.A. Gazimiev, E.V. Polyakova.
To the 100th anniversary of the Journal «Urologia»

ORIGINAL ARTICLES

Kh.S. Ibishev, V.K. Mamedov, Yu.L. Naboka,
Kh.Kh. Ilyasov, M.I. Kogan. Cytological examination of urine
in the differential diagnosis of recurrent lower urinary tract
infection

A.S. Al-Shukri, A.V. Maksimova, N.I. Dub, S.V. Kostyukov,
A.A. Manchenko, I.D. Mayorov, Yu. A. Ponomareva,
S.B. Petrov. Prevention of the development of catheter-
associated urinary system infections in the early postoperative
period

B.K. Komyakov, M.V. Shevnin, V.A. Ochelenko, V.A. Tarasov,
O.A. Klitsenko. Assessment of sexual function and quality of life in
women with postcoital cystitis

A.A. Pranovich, D.V. Kalinin, N.O. Sultanova,
Yu.A. Stepanova, A.Yu. Borukaev. Features of encrustation
of ureteral stents in patients with calcium oxalate and urinary acid
stones

M.I. Kogan, N.E. Avadiev, L.S. Gevorkyan, Yu.A. Loginov,
A.M. Metelkin, A.A. Mitin, A.A. Patrikeev. The results of the
multicenter prospective comparative study of Androgel in men
with endogenous testosterone deficiency and lower urinary
tract symptoms, associated with benign prostate hyperplasia
 («POTOK»)

A.O. Morozov, S.V. Vovdenko, P.Sh. Maltsagova,
L.G. Spivak. Efficiency and safety of Prostatex in patients with
chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Results of the
phase IV PRESTIGE trial

D.N. Khotko, A.I. Khotko, V.M. Popkov, A.I. Tarasenko.
Dynamics of osteopontin in serum and urine in the early
postoperative period after percutaneous nephrolitho-
tomy

S.S. Dunaevskaya, A.A. Kosik, M.F. Kuchkarov, E.V. Repina,
I.S. Popov. Features of nephrotransplant blood flow during kidney
transplant

V.L. Medvedev, A.M. Opolsky. Minimally invasive methods of
surgical reconstruction of vesicouterine fistulas

Krunal Vishavadia, Sandip Solanki, Hiren Prajapati,
Madhu Sharma. Assessment of prescribing practices
in overactive bladder pharmacotherapy across
different specialties of India: a prescription trend
analysis

I.V. Vinogradov, M.Yu. Gablia, D.S. Rogozin, O.H. Tazhetdinov,
E.G. Novikova, D.M. Fateev, Yu.V. Olefir, G.M.V. Estevesh.
Treatment of infertility in men with pathospermia associated with
oxidative stress

M.A.A. Al-Vadzhikh, I.V. Vinogradov. The role
of doppler ultrasound in the scrotal and penile
trauma

ONCOUROLOGY

A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, A.I. Alaverdyan,
K.B. Kolontarev, D.Y. Pushkar. HIFU therapy of localized
prostate cancer using image-guided robotic HIFU «Focal
One»

ЭНДОУРОЛОГИЯ

А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, А.С. Андронов, С.В. Дутов, М.М. Адилханов. Сравнительное исследование эффективности и безопасности нового поколения тулиевых волоконных лазеров при контактной уретеролитотрипсии

90

М.А. Шоайдаров, А.Г. Мартов, А.С. Андронов, С.В. Дутов, В.М. Поминальная. Опыт применения конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике папиллярных опухолей мочевого пузыря

99

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Д.А. Сафин, Д.И. Тарусин, А.А. Матар. Лимфангиома мошонки

107

Т.И. Деревянко, С.В. Придчин, Э.В. Рыжкова. Комплексная терапия и профилактика обострений калькулезного пиелонефрита

111

M.R. Yusof, M.F. Mohd Sharin, I. Aizat Sabri, A.V. Jagwani, F.Y. Lee, A.I. Ahmad Zaidi, M.Z. Saiful Azli, RK Rishitra, O. Fahmey, C.K.S. Lee, M.G. Khairul-Asri. Ятрогенная гипоспадия – редкое, но предотвратимое осложнение с двухэтапной пластикой с использованием слизистой щеки: клиническое наблюдение

115

M.F. Mohd Isa, Mohamed Ashraf MD, M.R. Yusof, Faiz N.G., Siti Rahmah H I Merican. Двойной стент для профилактики осложнений? Опыт установки двух стентов Memokath™ 044TW при множественных стриктурах уретры в клинике государственного исследовательского университета Малайзии

118

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Г. Кривобородов, И.В. Кузьмин, В.В. Ромих. Аботулоксин А (Диспорт®) в лечении нейрогенной гиперактивности детрузора

122

ЛЕКЦИЯ

С.К. Яровой, Р.В. Роюк. Кардиоренальный синдром в урологической практике

130

Р.И. Слусаренко, Я.А. Светочева, Р.Б. Суханов, Н.В. Петровский, Е.А. Безруков. 3D-моделирование простаты – путь к персонализированному планированию оперативного пособия

135

ENDOUROLOGY

A.G. Martov, D.V. Ergakov, A.S. Andronov, S.V. Dutov, M.M. Adilkhanov. Comparative study of the efficacy and safety of a new generation of thulium fiber lasers for ureteroscopy and lithotripsy

M.A. Shoaydarov, A.G. Martov, A.S. Andronov, S.V. Dutov, V.M. Pominalnaya. Experience in the use of confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of bladder papillary tumors

CLINICAL CASE

D.A. Safin, D.I. Tarusin, A.A. Matar. Lymphangioma of the scrotum

T.I. Derevyanko, S.V. Pridchin, E.V. Ryzhkova. Complex therapy and prevention of exacerbations of calculous pyelonephritis

M.R. Yusof, M.F. Mohd Sharin, I. Aizat Sabri, A.V. Jagwani, F.Y. Lee, A.I. Ahmad Zaidi, M.Z. Saiful Azli, RK Rishitra, O. Fahmey, C.K.S. Lee, M.G. Khairul-Asri. Iatrogenic hypospadias – a preventable rare complication with two-stage repair with buccal mucosa graft: a case presentation

M.F. Mohd Isa, Mohamed Ashraf MD, M.R. Yusof, Faiz N.G., Siti Rahmah H I Merican. Double to avoid trouble? An experience of double Memokath™ 044TW stents insertion for multiple anterior urethral stricture in hospital universiti sains Malaysia

LITERATURE REVIEW

G.G. Krivoborodov, I.V. Kuzmin, V.V. Romikh. Abobotulinum toxin A (Dysport®) for the treatment of neurogenic detrusor overactivity

LECTURE

S.K. Yarovoy, R.V. Royuk. Cardiorenal syndrome in urological practice

R.I. Slusarenko, Ya.A. Svetочева, R.B. Sukhanov, N.V. Petrovskii, E.A. Bezrukov. 3D reconstruction of prostate as the way to personalized surgical planning

ЖУРНАЛУ «УРОЛОГИЯ» – 100 ЛЕТ

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² Издательство ООО «Бионика Медиа Инновации», Москва, Россия

Автор для связи: З. К. Гаджиева – д.м.н., начальник отдела анализа кадровой политики, образовательных программ и научных исследований НМИЦ по профилю «урология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), научный редактор журнала «Урология», заместитель исполнительного директора Российского общества урологов, Москва, Россия; e-mail: zgadzheva@oou.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К.,

Газимиев М.А., Полякова Е.В. Журналу «Урология» – 100 лет. Урология. 2023;2:5–7.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.5-7>

В марте 2023 г. журналу «Урология» исполнилось 100 лет. Во 2-м номере, который является юбилейным для журнала, мы традиционно подводим итоги пятилетней работы.

В журнале освещены новейшие достижения медицины в области урологии, андрологии, нефрологии и онкоурологии. Представлен передовой опыт по изучению этиологии, патогенеза, новых методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний почек; органов мочеполовой системы; воспалительных процессов различной этиологии; уrolитиаза; почечной недостаточности; реконструктивной хирургии; андрологии; детской урологии. В журнале «Урология» публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, новые медицинские технологии. Читательской аудиторией журнала являются урологи, андрологи, нефрологи, хирурги, акушеры-гинекологи, педиатры, врачи общей практики. Неоценимы роль журнала «Урология» как источника фундаментальных и клинических знаний и его вклад в воспитание многих поколений отечественных научных и врачебных кадров. Для всех докторских и подавляющего большинства кандидатских диссертационных работ мерилом их научно-практической значимости является публикация именно в этом журнале.

«Новое дыхание» журнал получил в рамках комплексной программы инновационных реформ Российского общества урологов. С мая 2012 г. журнал издается в ООО «Бионика Медиа». Издательский дом представляет множество специализированных проектов в области медицины и фармации. С переходом в новое издательство у журнала появился собственный Web-сайт (www.urologyjournal.ru), отвечающий всем критериям современных научных изданий: всем пользователям интернет-пространства предоставлен доступ к архиву номеров, имеется информация о правилах и порядке подачи заявок на публикации, существует возможность оформления подписки отправки статей в редакцию в режиме on line.

Журнал цитируется в международной базе данных PubMed, Medline, Scopus, EBSCO, входит в Перечень журналов, рекомендуемых ВАК для публикации результатов исследований кандидатских и докторских диссертаций; распространяется на всех профильных выставках, съездах и конференциях [1].

Рабочей группой Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России совместно с экспертными советами ВАК на основании анализа наукометрических показателей по коэффициенту научной значимости журнал «Урология» внесен в Перечень журналов категории K1.

С 2013 г. главным редактором журнала «Урология» является член-корр. РАН, почетный заведующий кафедрой уро-

логии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России, профессор Ю. Г. Аляев. Бессменным заместителем главного редактора журнала является заведующий кафедрой урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, член-корр. РАН, профессор А. Г. Мартов. Ответственный секретарь журнала – заведующий кафедрой урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, проф. В. В. Дутов. С 2014 г. научным редактором журнала является д.м.н. З. К. Гаджиева. Заведующей редакцией является Е. В. Полякова.

За последние 5 лет расширен состав редколлегии журнала. В ее состав вошли профессор Х. С. Ибишев, А. Ю. Павлов, С. В. Котов, А. А. Костин, Н. К. Гаджиев, Т. С. Перепапова, Г. В. Козырев. В состав редакционного совета журнала «Урология» входят профессора иностранных государств К. G. Naber (профессор, Клинический госпиталь при Мюнхенском техническом университете, Германия), Ch. R. Chappe (профессор, генеральный секретарь Европейской ассоциации урологов), M. P. Wirth (профессор, представитель Европейской ассоциации урологов), Б. У. Шалекенов (д.м.н., проф., зав. кафедрой урологии и андрологии, Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алматы [Казахстан]), А. В. Строцкий (д.м.н., проф., Белорусский Государственный медицинский университет, Минск [Белоруссия]), А. А. Мурадян (д.м.н., проф., зав. кафедрой урологии Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераца, Ереван [Армения]).

С 2015 г. продолжает выходить англоязычная версия журнала, в которой публикуются лучшие статьи, опубликованные в журнале «Урология». Руководителем и идейным вдохновителем данного проекта является исполнительный директор РОУ, директор НМИЦ по профилю «урология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России, профессор М. А. Газимиев. Англоязычная версия выложена на сайте журнала, в сборниках за 2021–2022 гг. опубликовано 40 статей. В настоящее время ведется работа над очередным сборником.

Мы рады поделиться хорошей новостью о росте подписки нашего издания за последние 5 лет. Благодаря нашим верным читателям и партнерам мы смогли увеличить количество подписчиков журнала в несколько раз, что свидетельствует о высокой оценке нашей работы и значимости научных материалов, которые мы предоставляем.

Журнал «Урология» распространяется не только в России, но и за ее пределами. Библиотеки многих стран СНГ, Китая и ближнего зарубежья также подписываются на наш журнал, что подтверждает его авторитетность и актуальность в мировом научном сообществе.

Лидерами по подписке на журнал «Урология» являются регионы России, такие как Москва, Санкт-Петербург, Красноярск, Новосибирск, Казань.

Мы благодарим всех наших читателей за доверие и интерес к нашему журналу и обещаем продолжать радовать вас новыми научными открытиями и исследованиями в области урологии.

В издательстве доступны как бумажная, так и электронная версии нашего издания. Если вы уже подписаны или планируете подписаться на бумажную версию, то вы также можете получить доступ к электронной версии. Для этого необходимо зарегистрироваться при оформлении подписки в издательстве. Если вы уже зарегистрированы, то после оплаты подписки доступ к электронной версии будет предоставлен автоматически. Мы всегда готовы предоставить нашим читателям максимальный комфорт при чтении журнала.

За прошедшие 5 лет достаточно ощутимо увеличился объем выпускаемых номеров журнала и, соответственно, количество статей в каждой рубрике, менялся объем выпускаемых номеров журнала – от 120 до 180 полос. Опубликовано 777 научных статей (без учета юбилеев, некрологов, резолюций), из них процитировано 510. В 2018 г. вышли 6 номеров журнала, 173 статьи, 1004 полосы + 1 приложение, 4 статьи, 52 полосы; в 2019 г. – 6 номеров, 160 статей, 960 полос; в 2020 г. – 6 номеров, 146 статей, 900 полос; в 2021 г. – 6 номеров, 145 статей, 912 полос; в 2022 г. – 6 номеров, 153 статьи, 872 полосы.

Столь активная работа – результат следования редакционной коллегией и редсоветом журнала основных целей и задач, определенных для журнала «Урология» ранее [1].

Цели и задачи журнала «Урология»:

- публиковать качественные научные статьи, соответствующие международным стандартам научных работ;
- повышать уровень рецензирования и редактирования статей, поступающих для публикации;
- обеспечивать опубликованным статьям максимально широкое распространение в мировой научной среде;
- расширять возможности распространения и индексирования научных работ в различных ключевых зарубежных базах цитирования.

Работа журнала продолжается. Все больше внимания уделяется междисциплинарным вопросам диагностики и лечения мочевого пузыря, симптомов со стороны мочевыводящих путей. По публикациям в журнале лидируют авторы из Москвы, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска и Воронежа, регулярно публикуются статьи коллег из СНГ и зарубежья. Работы, присланные иностранными коллегами, публикуются на английском языке.

На сегодняшний день импакт-фактор журнала «Урология» по РИНЦ: 2-летний – 0,734; 5-летний – 0,642, Индекс Хирша за 10 лет – 21 (см. таблицу) [2].

Журнал продолжает развиваться и индексироваться в международных базах. За последние 5 лет журнал «Урология» поднялся в базе данных Scopus из четвертого квартиля (Q4) в третий (Q3). Это очень важное достижение авторов и редакции журнала. Примерно в 3 раза возросло количество цитирований статей в Scopus, что подчеркивает качество публикуемых материалов, соответствующих международным стандартам. Рейтинг CiteScore с 0,2 в 2018 г. вырос до 0,6 в 2021 г.

Продолжая традиции журнала в год его 100-летия, хотим повторить, что в наших планах и намерениях и в дальнейшем прилагать максимальные усилия, для того чтобы непрерывно повышать качество формы и содержания предоставляемого читателям материала. Высокий статус и авторитет, которыми издание обладает сегодня, – это результат тяжелого, долгого, кропотливого, но при этом плодотворного труда авторов публикаций, профессиональной редакционной коллегии и сотрудников редакции и издательства. Мы желаем журналу всегда оставаться «библией» отечественной урологии и открывать новые горизонты в своем развитии, обещаем делать для этого все, что от нас зависит.

Журнал «Урология» на сегодняшний день – это не просто издание, это наша миссия и ответственность перед читателями. Мы гордимся тем, что смогли достичь таких высоких результатов в нашей работе и обещаем продолжать двигаться только вперед, открывая новые горизонты в науке и медицине.

Спасибо, что вы с нами!

Ждем ваших статей на страницах журнала «Урология».

Показатели улучшения работы журнала «Урология» по статистике РИНЦ
(дата обновления показателей журнала 7 марта 2023 г., данные за 2022 г. формируются в РИНЦ в 2023 г.) [2]

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
2-летний импакт-фактор РИНЦ	0,579	0,544	0,618	0,660	0,541	0,674	0,716	0,865	0,734
2-летний импакт-фактор с учетом цитирования из всех источников	0,746	0,789	0,761	0,748	0,730	0,835	0,895	0,946	0,882
Число цитирований статей предыдущих 2 лет	179	206	197	196	224	264	290	315	269
Цитирование из журналов:	139	142	160	173	166	213	232	288	224
Цитирование из ядра РИНЦ:	71	79	93	110	114	125	148	168	166
5-летний импакт-фактор РИНЦ	0,655	0,483	0,554	0,605	0,581	0,619	0,609	0,673	0,642
Число цитирований статей предыдущих 5 лет, в том числе:	379	294	336	388	400	444	457	532	510
- цитирований из ядра РИНЦ	180	167	196	224	245	267	260	314	377
Среднее число авторов	279	290	365	362	393	397	436	458	426
Средний индекс Хирша авторов	6,2	6,6	6,7	7,7	8,3	8,0	8,4	8,5	8,6
Десятилетний индекс Хирша	18	18	18	19	19	20	20	20	21
Число просмотров статей за год	5817	4217	5884	16386	27013	17509	15790	19369	23182
Число загрузок статей за год	6	18	40	680	517	726	713	697	1761

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. <https://urologyjournal.ru/ru/page/celi-i-zadachi-jurnala.html>
2. Database RSCI. https://elibrary.ru/title_profile.asp?id=7751. Russian (База данных РИНЦ. https://elibrary.ru/title_profile.asp?id=7751).

TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE JOURNAL "UROLOGIJA"

Yu.G. Alyaev¹, Z.K. Gadzhieva¹, M.A. Gazimiev¹, E.V. Polyakova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ² Publishing House LLC "Bionika Media Innovations", Moscow, Russia

Corresponding author: Z.K. Gadzhieva — Ph.D., MD, Head of the Department of analysis of personnel policy, educational programs and scientific research of the National Medical Research Center for «Urology», FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, scientific editor of the journal "Urologiia", deputy Executive Director of the Russian Society of Urology, Moscow, Russia; e-mail: zgadzhieva@oosrou.ru

The authors declare no conflict of interest. For citation: Alyaev Yu.G., Gadzhieva Z.K., Gazimiev M.A., Polyakova E.V. To the 100th anniversary of the Journal "Urologiia". Urologiia. 2023;2:5–7.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.5-7>

Информация об авторах:

Аляев Ю.Г. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, почетный заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России, главный редактор журнала «Урология», Москва, Россия; e-mail: ugalyaev@mail.ru

Гаджиева З.К. — д.м.н., начальник отдела анализа кадровой политики, образовательных программ и научных исследований НМИЦ по профилю «урология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), научный редактор журнала «Урология», заместитель

исполнительного директора Российского общества урологов, Москва, Россия; e-mail: zgadzhieva@oosrou.ru

Газимиев М.А. — д.м.н., профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) урологии, заместитель директора института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета МЗ РФ, исполнительный директор Российского общества урологов, Москва, Россия; e-mail: gazimiev@yandex.ru

Полякова Е.В. — заведующая объединенной редакцией журналов «Урология», «Фарматека», «Клиническая нефрология», «Акушерство и гинекология», газеты «Вестник Российского общества урологов», Издательство ООО «Бионика Медиа Инновации», Москва, Россия; e-mail: polyakova@bionika-media.ru

Author information:

Alyaev Yu.G. — corresponding member of RAS, Ph.D., MD, professor at the Institute of Urology and Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, editor-in-chief of the journal "Urologiia", Moscow, Russia; e-mail: ugalyaev@mail.ru

Gadzhieva Z.K. — Ph.D., MD, Head of the Department of analysis of personnel policy, educational programs and scientific research of the National Medical Research Center for «Urology», FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, scientific editor of the journal "Urologiia", deputy Executive Director of the Russian Society of Urology, Moscow, Russia; e-mail: zgadzhieva@oosrou.ru

Gazimiev M.A. — Ph.D., MD, Professor, Director of National Medical Research Center of Urology on Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Deputy Director on Science of the Institute for Urology and Human Reproductive Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Executive Director of the Russian Society of Urology, Moscow, Russia; e-mail: gazimiev@yandex.ru

Polyakova E.V. — Head of the joint editorial office of journals "Urologiia", "Pharmateka", "Clinical Nephrology", "Obstetrics and Gynecology", the newspaper "Bulletin of the Russian Society of Urology", Publishing House LLC "Bionika Media Innovations", Moscow, Russia; e-mail: polyakova@bionika-media.ru

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

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

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

Введение. Диагностика и лечение рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей (РИНМП) у женщин являются одной из нерешенных проблем современной урологии. Выявление этиологического фактора заболевания определяет в дальнейшем тактику лечения данной нозологии. Поэтому наиболее актуальным вопросом РИНМП является аспект, касающийся дифференциальной диагностики этиологического фактора РИНМП.

Материалы и методы. Цитологическое исследование мочи выполнено 151 пациентке с РИНМП, которые, согласно результатам бактериологического и ПЦР-исследований мочи, в зависимости от этиологического фактора были разделены на три группы: 1-я группа (n=70) — РИНМП бактериальной этиологии (БЭ), 2-я группа (n=70) — РИНМП папилломавирусной этиологии (ПВЭ), 3-я группа (n=11) — РИНМП кандидозной этиологии (КЭ). Возраст пациенток находился в диапазоне от 20 до 45 лет (средний возраст — 32,3±7,8 года).

Результаты. У большинства пациенток с РИНМП БЭ цитологическая картина представлена лейкоцитами, плазматическими, эпителиальными клетками и бактериями в сочетании с активно фагоцитирующими макрофагами. При РИНМП КЭ цитологическая картина отличалась тем, что на фоне большого количества лейкоцитов (нейтрофилов) и эпителиальных клеток регистрировали мицелий кандид. При РИНМП ПВЭ признаки бактериального воспаления минимальны с превалированием лимфоцитов, эпителиальных клеток и наличием единичных нейтрофилов. При папилломавирусном поражении мочевого пузыря отмечена дистрофия уротелиальных клеток с наличием койлоцитозной трансформации.

Выводы. Цитологическое исследование мочи может подтвердить характер инфекционно-воспалительного процесса и быть доказательным критерием в дифференциальной диагностике РИНМП бактериального, кандидозного и папилломавирусного генеза. Тотальная трансформация уротелия и вакуолизация уротелиальных клеток, а также превышающее норму содержание в моче лимфоцитов в отсутствие нейтрофилов являются характерными отличительными признаками РИНМП ПВЭ.

Ключевые слова: рецидивирующий цистит, бактерии, кандиды, вирусы папилломы человека, койлоцитоз

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Ибишев Х.С., Мамедов В.К., Набока Ю.Л., Ильясов Х.Х., Коган М.И. Цитологическое исследование мочи в дифференциальной диагностике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2023;2:8–12

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.8-12>

Введение. Диагностика и лечение рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей (РИНМП) у женщин являются одной из нерешенных проблем современной урологии. Показатели распространенности данной патологии не имеют тенденции к снижению, и в ряде случаев заболевание характеризуется рецидивирующим течением, что существенно ухудшает качество жизни пациенток [1–3].

В подавляющем большинстве случаев РИНМП вызвана различными бактериальными таксонами [4, 5]. Традиционно, по данным российских и международных исследований, считается, что наиболее распространенными возбудителями заболевания являются грамотрицательные бактерии [5] с доминированием (60–80%) *Escherichia coli* [6, 7]. Реже в моче регистрируют *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др. [8–10], а также неферментирующие грамотрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* и др. [11–13].

В настоящее время обсуждается этиологическая роль грамположительных микроорганизмов, в частности некоторых видов коагулазоотрицательных стафилококков, в манифестации рецидива заболевания [11, 14].

Дискутабельными остаются вопросы этиологической причастности неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ) к манифестации инфекций мочевыводящих путей (ИМП) различной локализации. Однако исследования последних лет свидетельствуют о том, что НАБ как в моноварианте, так и в составе аэробно-анаэробных ассоциаций могут быть причиной рецидивирования хронического цистита [11, 13, 15].

В развитии заболевания также могут участвовать дрожжеподобные грибы рода *Candida*, уреаплазмы, хламидии и т.д., а также различные вирусы, в частности аденовирусы и обширная группа герпетических вирусов [15–17].

Участие вирусов папилломы человека (ВПЧ) в качестве этиологического фактора РИНМП дискутируется и обсуждается из-за отсутствия специфических маркеров и/или критериев диагностики данной нозологии [18].

В связи с широким спектром инфекционных агентов, приводящих к манифестации РИНМП, отсутствием общепризнанного унифицированного метода диагностики актуальным является поиск метода дифференциальной диагностики РИНМП различной этиологии.

Выявление этиологического фактора заболевания является важным, так как определяет тактику лечения данной

нозологии. Поэтому актуальным и нерешенным вопросом в изучении РИНМП являются аспекты, касающиеся дифференциальной диагностики этиологического фактора заболевания.

Цель исследования: изучить диагностическую роль цитологического исследования мочи у пациенток с РИНМП.

Материалы и методы. Цитологическое исследование мочи выполнено 151 пациентке с РИНМП, которые, согласно результатам бактериологического и ПЦР-исследований мочи, в зависимости от доминирующего этиологического фактора были разделены на три группы: 1-я группа ($n=70$) – РИНМП бактериальной этиологии (БЭ), 2-я группа ($n=70$) – РИНМП папилломавирусной этиологии (ПВЭ), 3-я группа ($n=11$) – РИНМП кандидозной этиологии (КЭ). У пациенток 1-й группы в моче верифицированы различные таксоны бактерий (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. и др.) в количестве $>10^4$ КОЕ/мл с отсутствием кандид, герпетических и папилломных вирусов. Во 2-й группе в моче регистрировали различные виды дрожжеподобных грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ/мл), количество бактерий в моче не превышало 10^2 КОЕ/мл, в моче отсутствовали герпетические и папилломные вирусы. В 3-й группе в моче верифицированы вирусы с отсутствием кандид и незначительным количеством (10^2 КОЕ/мл) различных таксонов микробиоты. Возраст пациенток находился в диапазоне от 20 до 45 лет, средний возраст составил $32,3 \pm 7,8$ года.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие симптомов РИНМП, диагноз РИНМП, подтвержденный лабораторно, согласно стандартам РОУ и ЕАУ.

Критерии не включения в исследование: ЗППП, инфекционно-воспалительные заболевания верхних мочевыводящих путей (МВП) и репродуктивных органов (РО), инфравезикальная обструкция, сопутствующая сердечно-сосудистая, неврологическая, эндокринная, системная и др. патологии, онкологические заболевания МВП и РО в настоящее время или в анамнезе, гормональные нарушения со стороны репродуктивной системы, аномалии со стороны МВП и РО, любое иммунодефицитное состояние, беременность, лактация, менопауза.

При обследовании пациенток забирали суточную мочу для проведения цитологического исследования и средней порции утренней мочи – для бактериологического и ПЦР-исследований после соответствующей гигиенической процедуры при самостоятельном мочеиспускании обследуемых в стерильный пластиковый контейнер (Sterile Uricol for urine sample collection «HiMedia»).

Бактериологическое исследование мочи проводили в соответствии с клиническими рекомендациями, но с дополнительными хромогенными средами «HiMedia» для культивирования факультативно-анаэробных бактерий и НАБ. Соответственно, использовали аэробные и анаэробные условия культивирования. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по общепринятым признакам (морфо-тинкториальным, культуральным, биохимическим).

В моче определяли присутствие ДНК папилломавирусов человека (HPV), вирусов простого герпеса I и II типов (HSV I и II), цитомегаловирусов (CMV), вирусов Эпштейна–Барр (EBV) с помощью стандартной ПЦР, используя коммерческие ПЦР-диагностические наборы производства АО «Дон-технологии», «Литех» (Москва).

Для цитологического исследования 2,5 мл мочи центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 2000 об/мин. Осадок мочи насыщали пипеткой, 1–2 капли осадка помещали на предметное стекло и фиксировали. Окраску

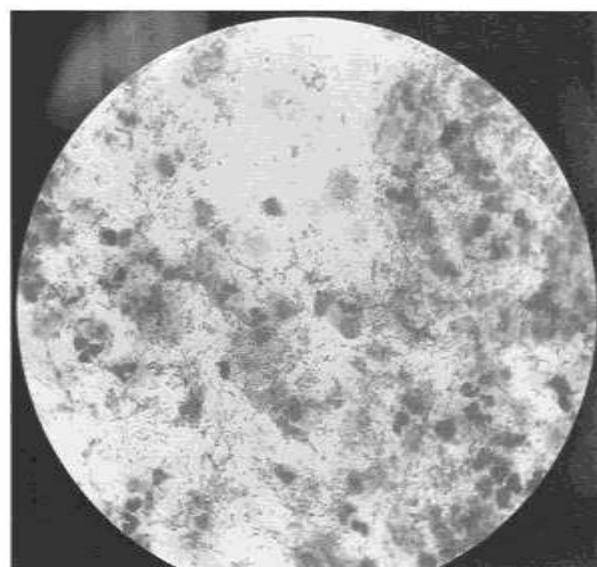


Рис. 1. Световая микроскопия. Лейкоциты (нейтрофилы), бактерии эпителиальные клетки $>10 \times 1$. Увеличение $\times 200$

выполняли полихромным методом. Оценивали характер микрофлоры (бактерии, грибы), степень дистрофии уротелия в виде койлоцитоза и характер воспаления (нейтрофилы, лимфоциты) при световой микроскопии с увеличением $\times 200$, $\times 1000$.

Результаты исследования были обработаны с использованием электронных таблиц Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office, 2007. Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США). Исследование выполнено в рамках диссертационной работы («Оптимизация дифференциальной диагностики и выбора первой линии терапии хронического рецидивирующего цистита у женщин»), одобренной Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Результаты. Цитологическая картина большинства пациенток 1-й группы представлена лейкоцитами, плазматическими, эпителиальными клетками и бактериями в сочетании с активно фагоцитирующими макрофагами (рис. 1). При РИНМП КЭ цитологическая картина отличалась тем, что на фоне большого числа лейкоцитов (нейтрофилов) и эпителиальных клеток регистрировали мицелий кандид (рис. 2).

При оценке характера лейкоцитов в исследуемых группах были выявлены как нейтрофилы, так и лимфоциты. Однако уровень нейтрофилов $>10 \times 1$ был достоверно выше ($p < 0,05$) у пациенток 1-й и 3-й групп, а лимфоцитов $>10 \times 1$ – во 2-й группе ($p < 0,05$) (рис. 3).

Диаметрально противоположный результат цитологического исследования обнаружен у пациенток 2-й группы с минимальными признаками бактериального воспаления. Отмечалось превалирование лимфоцитов и эпителиальных клеток (рис. 4) и наличие единичных нейтрофилов. Кроме того, при папилломавирусном (ПВ) поражении мочевого пузыря отмечалась дистрофия уротелиальных клеток, представленная койлоцитозной трансформацией (эпителиальные клетки с обширной зоной просветления вокруг сморщенного ядра и с вакуолизацией) (рис. 5).

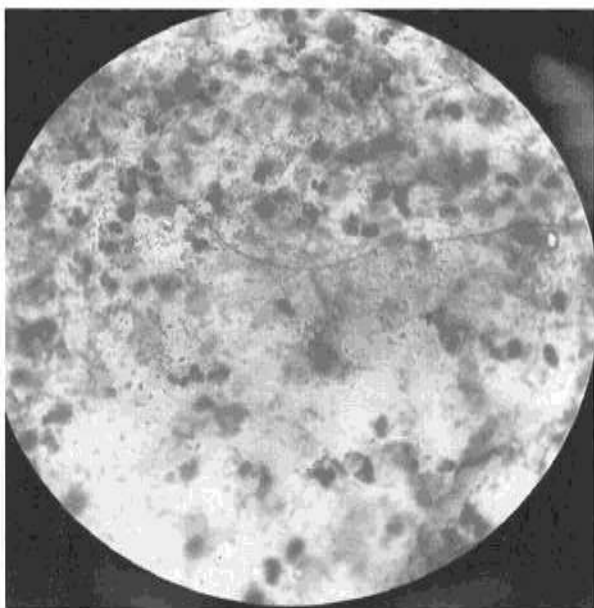


Рис. 2. Световая микроскопия. Лейкоциты (нейтрофилы), эпителиальные клетки $>10 \times 1$. Мицелий *Candida spp.* Увеличение $\times 200$

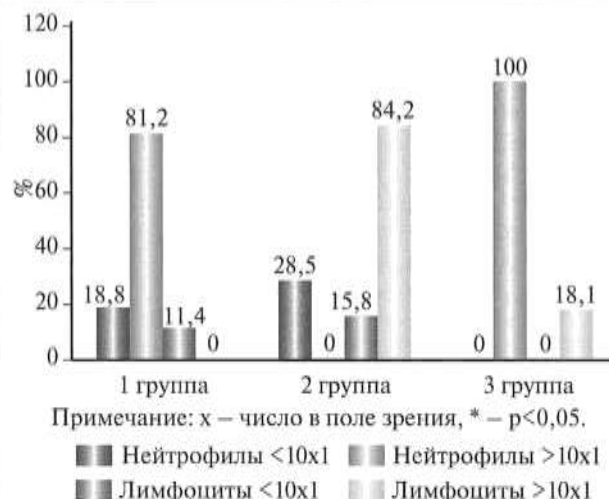


Рис. 3. Показатели (%) лейкоцитов в моче пациенток исследуемых групп

Дистрофия уротелия (койлоцитоз) характеризовалась различной степенью выраженности. Койлоцитоз – это специфичный признак атипии уротелия при ПВ-поражении. Однако единичные койлоциты могут присутствовать в уротелии при инфекционно-воспалительном процессе мочевого пузыря любого генеза. У пациенток 2-й группы при цитологическом исследовании отмечалась тотальная койлоцитарная трансформация уротелия (ТКТУ), при этом регистрировался уротелий с вакуолизацией и с наличием двуядерных койлоцитов. ТКТУ была обнаружена во 2-й группе у 48,5% пациенток ($p < 0,05$), а у пациенток 1-й и 3-й групп отсутствовала. Во 2-й группе также достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировали двуядерные койлоциты и вакуолизацию уротелиальных клеток по сравнению с аналогичными показателями в 1-й и 3-й группах (рис. 6).

Обсуждение. Инфекции нижних мочевыводящих путей широко распространены у взрослых и детей во всем мире, особенно в женской популяции [5, 19]. Самым сложным разделом данной проблемы для практического врача являются вопросы диагностики и лечения [10]. По мнению авторов, занимающихся данной проблемой, основная сложность заключается в полиэтиологичности, а следовательно, в многогранности патогенеза заболевания [7]. Поэтому актуальным и нерешенным вопросом РИНМП является аспект, касающийся дифференциальной диагностики этиологического фактора заболевания [4].

Участие ПВ и кандид в этиологической структуре РИНМП дискутируется в связи с отсутствием специфических маркеров и/или критериев диагностики данных агентов, а также в ряде случаев их ассоциаций с бактериальными уропатогенами [20].

Причем базовым является вопрос: на какую составляющую (бактериальную, вирусную, грибковую) в первую очередь должно быть направлено лечение? И как следствие этого вопроса возникают другие: лечение РИНМП должно учитывать всех ассоциантов, верифицированных в моче? По каким критериям можно игнорировать какого-либо ассоцианта? Какой патоген явился триггером инфекцион-

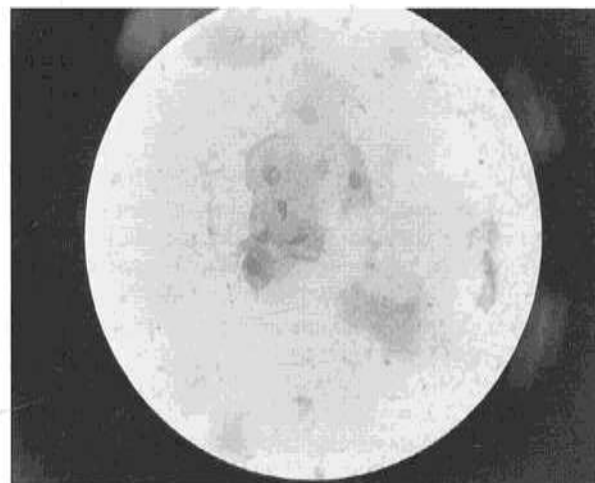


Рис. 4. Световая микроскопия. Эпителиальные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 1000$

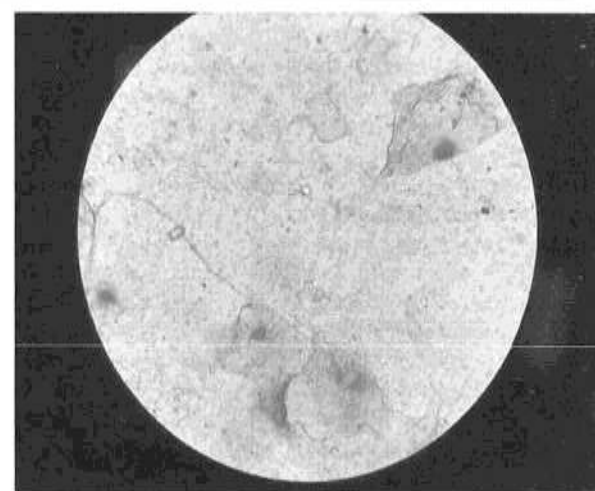


Рис. 5. Световая микроскопия. Единичные клетки уротелия в поле зрения. Единичный койлоцит в поле зрения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 1000$



но-воспалительного процесса, приводящего к хронизации заболевания? И какими методами идентифицировать патогены, участвующие в развитии заболевания? Тривиальный культуральный метод диагностики позволяет выявлять только аэробный бактериальный фактор РИНМП, а вирусные и кандидозные агенты, которые, возможно, в определенных случаях являются главным этиологическим фактором заболевания, не учитываются [21].

Верификация в моче данной когорты пациенток папилломавирусов и кандид имеет высокую клиническую значимость, направленную не только на профилактику, но и на раннюю диагностику РИНМП, связанную с данными агентами [18, 22].

Необходимо отметить, что выявление инфекционного агента молекулярными и культуральными методами не позволяет установить топическую принадлежность микроорганизма, а лишь однозначно указывает на его наличие или отсутствие в мочевыводящих путях. В связи с чем данная группа методов может использоваться только в совокупности с клиническими и другими лабораторными методами диагностики. Проведенный нами анализ цитологического исследования мочи позволяет провести не только дифференциальную диагностику РИНМП по этио-логическому фактору, но и определить тактику ведения и объем обследования пациенток. Использование метода в скрининговых целях требует как высокой квалификации морфолога, так и усовершенствования методологии для углубленного исследования ПВ поражения мочевого пузыря, т.к. признаки дистрофии уротелия могут быть при любом генезе РИНМП.

Выводы. Цитологическое исследование мочи может подтвердить характер инфекционно-воспалительного процесса и быть доказательным критерием в дифференциальной диагностике РИНМП бактериального, кандидозного и папилломавирусного генеза. Тотальная трансформация уротелия и вакуолизация уротелиальных клеток, а также превышающее норму содержание в моче лимфоцитов в отсутствие нейтрофилов являются характерными отличительными признаками РИНМП ПВИЭ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sinyakova L.A., Loran O.B., Kosova I.V., Kolbasov D.G., Nezovibatko Ya.I. Hemorrhagic cystitis in women: diagnosis and treatment. Experimental and

- clinical urology. 2020;13(5):92–99. Russian (Синякова Л.А., Лоран О.Б., Косова И.В., Колбасов Д.Г., Незовибатко Я.И. Геморрагический цистит у женщин: диагностика и лечение. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;13(5):92–99).
2. Dubbs S.B., Sommerkamp S.K. Evaluation and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department. Emerg Med Clin North Am. 2019;37(4):707–723. Doi: 10.1016/j.emc.2019.07.007.
3. Kuzmin I.V., Al-Shukri S.H., Slesarevskaya M.N. Treatment and prophylaxis of the lower urinary tract recurrent infections in women. Urologicheskie vedomosti. 2019;9(2):5–10. Russian (Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х., Слесареvская М.Н. Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. Урологические ведомости. 2019;9(2):5–10).
4. Kosova I.V., Barshegyan V.A., Loran O.B. Etiological factors in the development of urination disorders in women. Consilium Medicum. 2022;24(7):451–455. Russian (Косова И.В., Барсегян В.А., Лоран О.Б. и др. Этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин. Consilium Medicum. 2022;24(7):451–455).
5. Perpanova T.S. Development of clinical guidelines – cystitis. Urologia. 2022;1:118–125. Russian (Перпанова Т. С. Разработка клинических рекомендаций – цистит. Урология. 2022;1:118–125).
6. Lee P.J., Kao H.C. High incidence of lower urinary tract dysfunction in women with recurrent urinary tract infections. Low Urin Tract Symptoms. 2020;12(1):33–40.
7. Ibishev Kh.S. Modern view on treatment and prophylaxis of relapsing lower urinary tract infection. Effektivnaya farmakoterapiya. 2015;26:28–31. Russian (Ибишев Х.С. Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Эффективная фармакотерапия. 2015;26:28–31).
8. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Current trends in the treatment of chronic recurrent bacterial cystitis. Urologia. 2020;(6):52–57. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гиургиев Т.А. Современные тенденции в лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита. Урология. 2020;(6):52–57).
9. Ny S., Edquist P., Dumpis U., Grondahl-Yli-Hannuksela K. et al. Antibiotic resistance of Escherichia coli from outpatient urinary tract infection in women in six European countries including Russia. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2019;17:25–34.
10. Sinyakova L.A. Infections of the lower urinary tract in women – problems and mistakes. Urology. 2021;1:140–145. Russian (Синякова Л.А. Инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин – проблемы и ошибки. Урология. 2021;1:140–145).
11. Naboka Y.L., Gudima I.A., Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Chernickaya M.L. Microbial spectrum of urine and bladder biopsy specimens in women with chronic recurrent cystitis. Urologia. 2013;4:16–18. Russian (Набока Ю.Л., Гудима И.А., Коган М.И., Ибишев Х.С., Чернишкая М.Л. Микробный спектр мочи и биоптатов мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. Урология. 2013;4:16–18).
12. Ibishev K.S., Malinovskaya V.V., Parfyonov V.V. Treatment of persistent infection of the lower urinary tract in women. Lechaschi Vrach. 2014;9:90–93. Russian (Ибишев Х.С., Малиновская В.В., Парфенов В.В. Лечение персистирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. Лечащий врач. 2014;9:90–93).
13. Aliev Yu.G., Arefeva O.A., Asfandiyyarov F.R. Infections and inflammations in urology. Moscow: Medforum, 2019. 888 p. Russian (Алиев Ю.Г., Арефьева О.А., Асфандияров Ф.Р. Инфекции и воспаления в урологии. Москва: Медфорум, 2019. 888 с.).
14. Patent No. 2452773 C1 Russian Federation, IPC C12Q 1/04. Method for determining the bacteriological contamination of urine, prostate secretion, ejaculate : No. 2010147953/10 : Appl. 11/24/2010 : publ. 06/10/2012/Yu.L. Naboka, M.I. Kogan, I.A. Gudima [and others]. Russian (Патент № 2452773 C1 Российская Федерация, МПК C12Q 1/04. Способ определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы, эякулята: № 2010147953/10: заявл. 24.11.2010 : опубл. 10.06.2012 / Ю. Л. Набока, М. И. Коган, И. А. Гудима [и др.]).
15. Naboka Yu.L., Kogan M.I., Vasilyeva L.I. Bacterial mixed infection in women with chronic recurrent cystitis. Journal of microbiology. 2011;1:8–12. Russian (Набока Ю.Л., Коган М.И., Васильева Л.И. и др. Бактериальная микст-инфекция у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. Журнал микробиологии. 2011;1: 8–12).
16. Korhonen S., Hokynar K., Eriksson T. et al. The Prevalence of HSV, HHV-6, HPV and Mycoplasma genitalium in Chlamydia trachomatis positive and Chlamydia trachomatis Negative Urogenital Samples among Young Women in Finland. Pathogens. 2019;8(4):276.
17. Golovina D.A., Ermilova V.D., Zavalishina L.E. et al. Loss of Cell Differentiation in HPV-Associated Bladder Cancer. Bull Exp Biol Med. 2016;161(1): 96–98.
18. Ibishev Kh.S., Lapteva T.O., Krakhotkin D.V., Ryabenchenko N.N. The role of human papillomavirus infection in the development of recurrent

- lower urinary tract infection. *Urologia*. 2019;(5):134–137. Russian (Ибишев Х.С., Лаптева Т.О., Крахоткин Д.В., Рябенченко Н.Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Урология*. 2019;5:134–137).
19. Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. Features of the prevention of recurrent lower urinary tract infections. *Urologia*. 2016;(3):65–76. Russian (Гаджиева З.К., Казиллов Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2016;(3):65–76).
 20. Krakhotkin D.V. The role of papillomavirus infection in the development of recurrent lower urinary tract infection. Dissertation of the candidate of medical sciences: 14.01.23. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, 2021;171 p. Russian (Крахоткин Д.В. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. дисс. канд. мед. наук: 14.01.23. ФГБОУ ВО «РостГМУ», Ростов-на-Дону, 2021;171).
 21. Naboka Yu.L., Kogan M.I., Mordanov S.V., Ibishev Kh.S., Ilyash A.V., Gudima I.A. Bacterial-viral urine microbiota in uncomplicated recurrent infection of the lower urinary tract: results of pilot study. *Vestnik urologii*. 2019;7(4):13–19. Russian (Набока Ю.Л., Коган М.И., Морданов С.В., Ибишев Х.С., Ильяш А.В., Гудима И.А. Бактериально-вирусная микрофлора мочи при неосложнённой рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (пилотное исследование). *Вестник урологии*. 2019;7(4):13–19). Doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-13-19.
 22. Ibishev Kh.S., Krakhotkin D.V., Lapteva T.O. et al. Endoscopic and morphological signs of chronic recurrent papillomavirus cystitis. *Urologia*. 2021;3:45–49. Russian (Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Лаптева Т.О. и др. Эндоскопические и морфологические признаки хронического рецидивирующего папилломавирусного цистита. *Урология*. 2021;3:45–49).

Поступила 17.02.2023

Принята в печать 26.03.2023

Received 17.02.2023

Accepted 26.03.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

CYTOLOGICAL EXAMINATION OF URINE IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RECURRENT LOWER URINARY TRACT INFECTION

Kh.S. Ibishev, V.K. Mamedov, Yu.L. Naboka,
Kh.Kh. Ilyasov, M.I. Kogan

Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian
Federation, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Kh.S. Ibishev – Ph.D., MD, Professor
of the Department of Urology and Human Reproductive Health
(Course of Pediatric Urology-Andrology), Rostov State Medical
University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don,
Russia; e-mail: ibishev22@mail.ru

Introduction. A diagnosis and treatment of recurrent lower urinary tract infection (UTI) in women is still one of the unresolved problems of urology. The proper identification of the etiological factor determines the treatment tactics. Therefore, the most urgent issue of recurrent lower UTI is the differential diagnosis of the causative pathogens.

Materials and methods. A cytological study of urine was performed in 151 patients with recurrent lower UTI, who, according to the results of bacteriological and PCR studies of urine, were divided into three groups, depending on the etiological factor. The group 1 ($n=70$) included women with recurrent lower UTI of bacterial etiology, while in group 2 ($n=70$) papillomavirus etiology was found, and in group 3 ($n=11$) candida species were the causative pathogens. The age of the patients ranged from 20 to 45 years (32.3 ± 7.8).

Results. In the majority of patients with recurrent lower UTI of bacterial etiology, the cytological features were represented by leukocytes, plasma, epithelial cells and bacteria in combination with actively phagocytic macrophages. In group 3, in addition to a large number of leukocytes (neutrophils) and epithelial cells, Candida mycelium was found. In group 2, signs of bacterial inflammation were minimal, while

a predominance of lymphocytes, epithelial cells, and the presence of single neutrophils was seen. With papillomavirus lesions of the bladder, urothelial cell dystrophy with the presence of koilocytes developed.

Conclusions: A cytological examination of urine can confirm the etiology of the recurrent lower UTI and be an evidence-based criterion in the differential diagnosis of bacterial, candidiasis, and papillomavirus infection. Total transformation of the urothelium and vacuolization of urothelial cells, as well as an excess of lymphocytes in the urine in the absence of neutrophils, are the characteristic features of viral recurrent lower UTI.

Key words: recurrent cystitis, bacteria, candida, human papillomaviruses, koilocytosis

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Ibishev Kh.S., Mamedov V.K., Naboka Yu.L., Ilyasov Kh.Kh., Kogan M.I. Cytological examination of urine in the differential diagnosis of recurrent lower urinary tract infection. Urologia. 2023;2:8–12

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.8-12>

Информация об авторах:

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

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

Набока Ю.Л. — д.м.н., профессор; заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: nula33@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-4808-7024

Ильясов Х.Х. — ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (курс детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: hasayn0@mail.ru. ORCID iD 0000-0003-0223-8234

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

Author information:

Ibishev Kh.S. — Ph.D., MD, Professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric urology and andrology), Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: ibishev22@mail.ru

Mamedov M.K. — urologist, Ph.D. student of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric urology and andrology), Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: mamedov1007@yandex.ru. ORCID iD 0000-0001-5508-4510

Naboka Yu. L. — Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Microbiology and Virology No.1, Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russian Federation nula33@mail.ru, ORCID iD 0000-0002-4808-7024

Ilyasov Kh.Kh. — Resident of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric urology and andrology) of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: hasayn0@mail.ru. ORCID iD 0000-0003-0223-8234

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

А. С. Аль-Шукри¹, А. В. Максимова¹, Н. И. Дуб², С. В. Костюков¹, А. А. Манченко¹,
И. Д. Майоров³, Ю. А. Пономарева¹, С. Б. Петров¹

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

¹ Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

³ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: А. С. Аль-Шукри — д.м.н., профессор, руководитель урологического отделения № 1 (общей и неотложной урологии) Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ad330@mail.ru

Введение. Катетеризация мочевого пузыря является распространенной медицинской манипуляцией, которая ассоциирована с риском развития осложнения в виде катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей (КАИМП), составляющей 80% от всех нозокомиальных инфекций урологического профиля.

Цель: оценка совместного применения биологически активной добавки (БАД) Уронекст (D-манноза 2 г, экстракт клюквы, содержащий проантоцианидины 36 мг, и витамин D₃ 1 мкг) и Цефтриаксона по сравнению с монотерапией антибактериальным препаратом в профилактике развития КАИМП в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Пациенты были разделены на 2 группы: в группе I (n=60) проводилась терапия D-маннозой с экстрактом клюквы и витамином D₃ в составе БАД Уронекст перорально в виде саше за 48 ч до оперативного вмешательства и после проведения операции на время нахождения уретрального катетера, а также в/м инъекции цефтриаксона 1000 мг за 2 ч до оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде курсом 7 дней. В группе II (n=60) проводилась монотерапия препаратом цефтриаксон аналогичным образом.

Результаты. По результатам бактериологического исследования удаленного мочевого катетера на 3–7-е сутки в группе Уронекст бактериальный рост отсутствовал у 40 пациентов (66,67%, $p < 0,05$) против 23 случаев (38,33%) в группе сравнения.

Выводы. Полученные данные подтверждают эффективность применения биологически активной добавки Уронекст в комбинации с антибактериальным препаратом, что позволяет рекомендовать данную схему у пациентов с установленным мочевым катетером для профилактики развития КАИМП.

Ключевые слова: КАИМП, инфекции мочевыводящих путей (ИМП), мочевого катетер, Уронекст, D-манноза, экстракт клюквы, витамин D₃

Для цитирования: Аль-Шукри А.С., Максимова А.В., Дуб Н.И., Костюков С.В., Манченко А.А., Майоров И.Д., Пономарева Ю.А., Петров С.Б. Профилактика развития катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящей системы у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Урология. 2023;2:13–19

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.13-19>

Введение. В современной медицинской практике катетеризация мочевого пузыря не только является распространенной манипуляцией среди пациентов урологического профиля, но и проводится в обязательном порядке в отделениях интенсивной терапии и реанимации, а также перед началом оперативного вмешательства. При этом частота развития осложнений в виде катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей (КАИМП) составляет 80% от всех нозокомиальных инфекций урологического профиля, что в значительной степени увеличивает длительность пребывания пациента в стационаре и приводит к ряду негативных последствий в момент манифестации и в отдаленном периоде [1]. Наиболее распространенными возбудителями КАИМП являются грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, грибы рода *Candida*, устойчивость к антибактериальным препаратам которых за последние десятилетия многократно выросла [2, 3].

При катетеризации мочевого пузыря происходит повреждение его слизистой, что увеличивает адгезию микроорганизмов [4]. Недавние исследования показали, что местная травматизация, вызванная катетеризацией, приводит к высвобождению фибриногена, который не только накапливается в мочевом пузыре, но и откладывается на самом катетере. Важно отметить, что концентрация фибриногена увеличивается кратно дням катетеризации [5]. Некоторые уropатогены (*E. faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*) имеют фибриноген-связывающие белки, благодаря которым возможна адгезия микроорганизмов на субстрат [3]. Однако рост микроорганизмов происходит и в отсутствие фибриногена, особенно в условиях наличия небольшого объема (15–30 мл) остаточной мочи, непременно находящейся под удерживающим баллоном мочевого катетера. С. L. Parsons пришел к выводу, что длительная катетеризация не только приводит к стойкому воспалению,

но и связана с развитием пролиферативных изменений слизистой мочевого пузыря, включая плоскоклеточную карциному [6].

В мочевом пузыре и на поверхности катетера микроорганизмы образуют биопленки, представляющие собой скопление бактериальных клеток с общим внеклеточным матриксом, которые надежно защищены экзополимерной матрицей. Биопленки защищают бактерии от проникновения антибактериальных препаратов, антисептиков и смывания током мочи [7, 8]. Изначально возможность коммуникации микроорганизмов между собой не признавалась, однако в 1944 г. Эвретт Гринберг установил наличие межклеточного взаимодействия между бактериями одного вида или подвида. Ученые пришли к выводу, что оно осуществляется за счет сигнальных молекул, а сам процесс получил название «чувство кворума» (quorum sensing). Дальнейшее развитие микробиологии позволило установить, что процесс кворум-сенсинга осуществляется посредством низкомолекулярных сигнальных молекул, аутоиндукторов, способных диффундировать через клеточную стенку бактерий и связываться с рецепторными регуляторными белками, приводя к их активации [9]. Комплекс рецепторного белка и аутоиндуктора взаимодействует с промоторными областями генов, что запускает индукцию экспрессии этих генов, в том числе таких факторов, как образование биопленки и вирулентность. Такая коммуникация обеспечивает бактериям значительное преимущество в выживании как в организме человека, так и в окружающей среде. Изучение чувства кворума открывает возможности для новых стратегий антибактериальной терапии [10].

По данным многочисленных исследований, риск развития КАИМП ежедневно увеличивается на 3–7% после установки катетера, достигая 100%-ной обсемененности на 7-й день катетеризации [11]. К другим предрасполагающим факторам риска относят женский пол (ввиду анатомических особенностей уретры), возраст >50 лет, сахарный диабет, почечную недостаточность, установку катетера не в асептических условиях, а также тяжелое коморбидное состояние пациента. Развитие сепсиса на фоне КАИМП встречается в 3–4% случаев, при этом особую группу риска составляют пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, а также люди со злокачественными новообразованиями [12].

Актуальность проблемы КАИМП побудила специалистов к разработке ряда рекомендаций с целью снижения частоты развития катетер-ассоциированных инфекций органов мочевыделительной системы (МВС). Так, установлено, что частота развития КАИМП может быть снижена на 52% с помощью системы напоминаний своевременного удаления катетера, а также протоколов ухода за мочевым катетером для медицинских сестер. [13]. Регулярное опорожнение индивидуального для каждого пациента мочевого мешка и избегание прикосновения сливного патрубков к сборному контейнеру являются важными этапами в профилактике ИМП. Исследование, проведенное в США, показало, что 41% лечащих врачей в отделениях реанимации и интенсивной терапии не знали, что пациент, находящийся под их наблюдением, был катетеризован. При этом в 31% наблюдений можно было обойтись без манипуляции по установке мочевого катетера [14].

Р. А. Nakvoort провел исследование 87 женщин после оперативного вмешательства по поводу пролапса органов малого таза. В группе, где женщины использовали интермиттирующую катетеризацию на протяжении 3

дней, бактериурия развилась у 33% пациенток. В группе женщин с постоянным мочевым катетером был выявлен более высокий риск развития инфекции мочевыводящих путей (ИМП), составивший 38%. Автор пришел к выводу, что после оперативного вмешательства интермиттирующая катетеризация у женщин предпочтительнее постоянного мочевого катетера [15]. Рядом исследований было установлено преимущество катетера с гидрофильным покрытием по сравнению с обычными силиконовыми, при установке последних быстрее происходит образование биопленок на их поверхности. В одном из Кокрановских обзоров сообщалось о статистически значимом преимуществе катетеров с серебряным напылением, однако два других обзора – 2012 и 2014 гг. – не выявили каких-либо преимуществ катетеров, покрытых серебром. Масштабное исследование эффективности применения катетеров, обработанных нитрофураном, в котором проанализированы посевы мочи и микробный спектр катетеров 4250 пациентов, показало их эффективность по сравнению со стандартными катетерами с гидрофильным покрытием [16, 17].

На сегодняшний день вопрос о необходимости промывания мочевого катетера уже не остается открытым. Так, последние клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов рекомендуют врачам отказаться от промывания мочевого катетера, кроме случаев, когда в этом есть острая необходимость: тампонада мочевого пузыря или гематурия [18].

Нерешенные проблемы профилактики развития КАИМП вызывают интерес к поиску новых методов борьбы с данным состоянием. В последние годы в литературе появляются данные об успешном применении D-маннозы и экстракта клюквы с целью профилактики возникновения инфекции мочевыделительной системы. D-манноза представляет собой моносахарид, который осуществляет блокирование бактериальной адгезии к уротелиальным клеткам. В свою очередь экстракт клюквы содержит проантоцианидины А типа, препятствующие способности бактерий прикрепляться к стенке мочевого пузыря [19, 20].

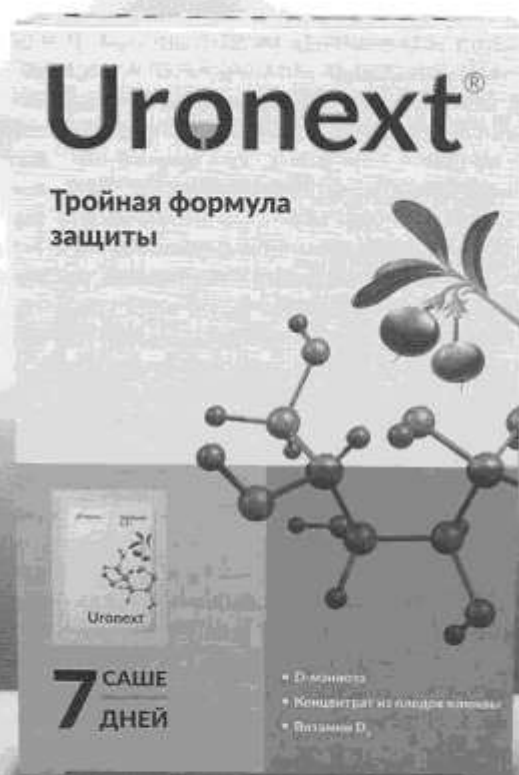
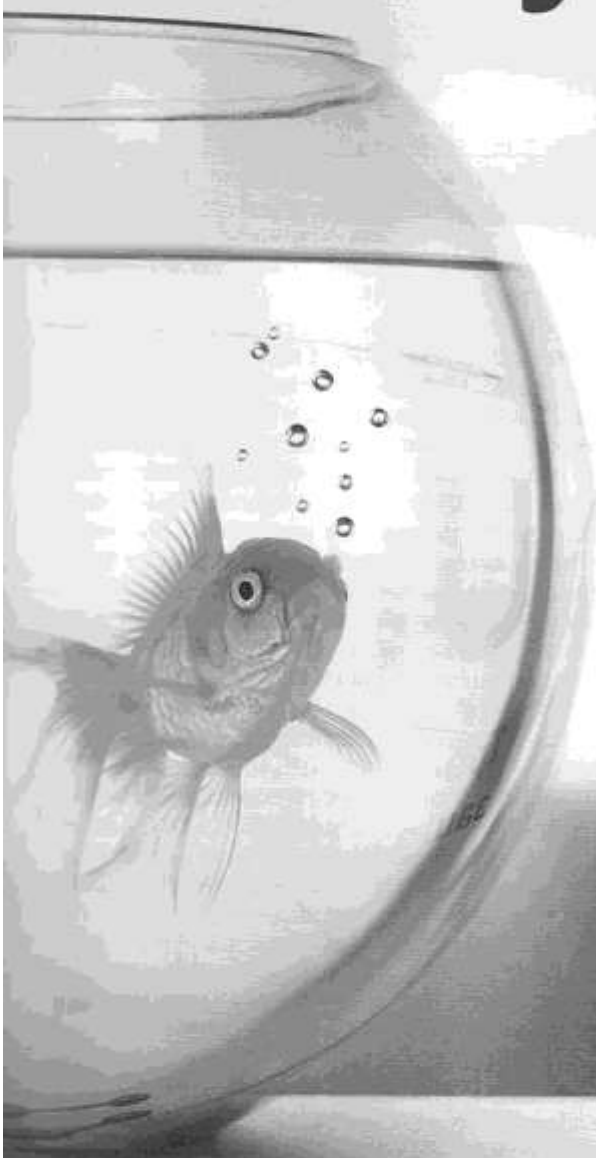
Цель исследования: оценка совместного применения биологически активной добавки (БАД) Уронекст (D-манноза 2 г, экстракт клюквы, содержащий проантоцианидины 36 мг, и витамин D₃ 1 мкг) и Цефтриаксона по сравнению с монотерапией антибактериальным препаратом в профилактике развития КАИМП в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В настоящее клиническое исследование были включены 120 больных в возрасте от 20 до 80 лет с установленным катетером Фолея без системы орошения в послеоперационном периоде. Критериями включения в исследование являлись возраст ≥20 лет, предстоящее оперативное вмешательство урологического профиля с последующей необходимостью установки уретрального катетера Фолея не менее чем на 3 дня (коррекция стриктуры уретры, пластика пиелоретрального сегмента, уретеростомоанастомоз, простатэктомия). Обязательным было отсутствие роста бактерий при проведении бактериологического исследования мочи на момент поступления пациента в стационар.

Критерии исключения составляли необходимость внутривенного введения лекарственных средств/химиопрепаратов; активный воспалительный процесс органов мочевыделительной системы; наличие заболеваний, передаваемых половым путем; сахарный диабет.

Уронекст®

ИСТОЧНИК уверенности



**ТРИ активных компонента
для поддержания здоровья
мочевого пузыря¹**



Разрешен беременным и кормящим¹



Курс 7 дней¹

¹ Листок-вкладыш Уронекст®

www.uronext.ru



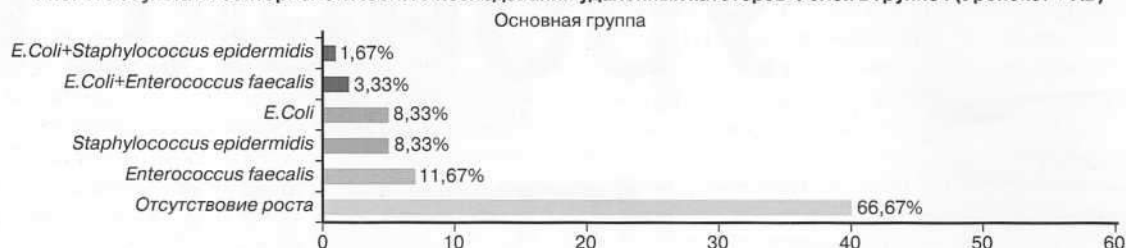
 **Petrovax**

**телефон горячей линии
+7 (495) 730 75 45**

РФ, 142143, Московская область, г. Подольск,
с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, info@petrovax.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Рис. 1. Результаты бактериологического исследования удаленных катетеров Фолея в группе I (Уронекст + АБ)



Всем пациентам перед госпитализацией в стационар было проведено бактериологическое исследование мочи на флору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

Следующим этапом, используя автоматизированный генератор случайных чисел, пациенты были разделены на группы: в группе I ($n=60$) пациенты принимали D-маннозу с экстрактом клюквы и витамином D в составе БАД Уронекст перорально в виде саше, растворенного в воде за 48 ч до оперативного вмешательства и после проведения операции на время установленного уретрального катетера, а также получали в/м антибактериальный препарат (АБ) Цефтриаксон (1000 мг) за 2 ч до оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде курсом 7 дней. В группе II ($n=60$) проводилась монотерапия препаратом Цефтриаксон по той же схеме.

После удаления мочевого катетера на 3–7-е сутки дренаж отправляли на лабораторную диагностику для определения бактериальной обсемененности последнего. Все полученные данные вносились в специальную исследовательскую карту.

Результаты. После бактериологического исследования удаленного катетера Фолея получены следующие результаты: в основной группе бактериальный рост на дренаже отсутствовал у 40 пациентов (66,67%, $p<0,05$), в 5 наблюдениях (8,33%) обнаружен рост *Staphylococcus epidermidis*, у 5 пациентов (8,33%) установлен рост *E. coli*, на 7 катетерах (11,67%) – рост *Enterococcus faecalis*. На 2 образцах обнаружена смешанная флора – *E. coli* + *Enterococcus faecalis* (3,33%), на 1 образце: *E. coli* + *Staphylococcus epidermidis* (1,67%) (рис. 1).

В группе сравнения (бактериальный рост на дренаже отсутствовал в 23 наблюдениях (38,33%), на 4 катетерах обнаружен рост *Enterococcus faecalis* (6,67%), в 6 наблюдениях отмечен рост *Corynebacterium amycolatum* (10%), на 10 катетерах – *Staphylococcus hominis* (16,67%), в 3 наблюдениях –

E. coli (5%) (рис. 2), в 1 наблюдении – *Klebsiella pneumoniae* (1,67%), а в 5 наблюдениях – *Staphylococcus epidermidis* (8,33%). На 2 образцах обнаружена смешанная флора – *E. coli* + *Enterococcus faecalis* (3,33%), на 3 образцах – *Staphylococcus hominis* + *Corynebacterium amycolatum* (5%), на 3 образцах – *Staphylococcus hominis* + *E. coli* (5%) (рис. 2).

Обсуждение. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей на протяжении многих лет остаются серьезной проблемой в клинической практике врача-уролога, что обусловлено развитием осложнений и бременем значительных экономических затрат для здравоохранения. При этом стандартная антибактериальная терапия зачастую бывает неэффективной в связи с ростом бактериальной резистентности из-за повсеместного применения лекарственных средств не по показаниям, несоблюдения длительности лечения и кратности приема препарата. Исследование в Азиатско-Тихоокеанском регионе показало, что более половины колоний *E. coli* (59,5%) были устойчивы к фторхинолонам (ципрофлоксацину – 68,7% и левофлоксацину – 52,4%) и 61,6% – к цефалоспорином [21]. *Acinetobacter baumannii* и *Clebsiella pneumoniae* были также одними из патогенов, проявлявших множественную лекарственную устойчивость к антимикробным препаратам, что подтверждается исследованием Ranji Hospital (Shanghai, China) University hospital of China [22]. Исследование 40 пациентов с КАИМП, проведенное врачами Центральной Италии, а именно Р. Barbadoro и соавт., показало, что наиболее частым изолированным возбудителем инфекции была *Pseudomonas aeruginosa* (41,5%); установлено, что все выделенные *Pseudomonas aeruginosa* обладают широкой лекарственной устойчивостью [23].

Благодаря образованию биопленок патогенные микроорганизмы достигли высокой организации и устойчивости в мочевыделительной системе. Для многих бактерий и грибов в составе биопленок показана выживаемость в присутствии антибиотиков в количествах, в 1000–5000

Рис. 2. Результаты бактериологического исследования удаленных катетеров Фолея в группе II (монотерапия АБ)



раз больших, чем их минимальная подавляющая концентрация. Такое свойство бактерий, как *quorum sensing*, дает возможность бактериальным колониям объединяться как внутри вида, так и вне его, что также значительно усложняет борьбу с ними [24]. В нашем исследовании был проведен проспективный анализ 120 пациентов, разделенных на 2 группы (1 – принимавших АБ препарат в комбинации с БАД Уронекст, содержащей в своем составе D-маннозу 2 г, экстракт клюквы, содержащий проантоцианидины 36 мг, и витамин D₃ 1 мкг, в группе 2 проводилась монотерапия АБ препаратом). D-манноза является эндогенным моносахаридом, участвующим в N-гликозилировании большого количества белков в организме человека, которое в свою очередь необходимо для осуществления функции иммуноглобулинов (А, D, G, Е, М) и других иммунорецепторов, а также предотвращающим адгезию бактериальных фимбрий 1-го типа к уротелию. Как показывают многочисленные исследования, уровень D-маннозы в моче, слизи и других средах человеческого организма существенно влияет на прикрепление бактерий к слизистой оболочке тканей. Предотвращая прикрепление патогенных микроорганизмов, D-манноза способствует профилактике бактериальных инфекций мочевыводящей системы человека, что подтверждается мета-анализом S. M. Lenger [25]. В исследовании, проведенном Knapjes и соавт., были отобраны 308 женщин с рецидивирующими ИМП и разделены на три группы: группа I (n=103) получала профилактику в виде 2 г порошка D-маннозы, разведенного на 200 мл воды, ежедневно в течение 6 мес., группа II (n=103) получала 50 мг нитрофурантоина ежедневно, в группе III (n=102) профилактики ИМП не проводилось. Исследование показало, что риск возникновения рецидива ИМП значительно снижался при применении как D-маннозы, так и нитрофурантоина, однако повышенный риск возникновения нежелательных побочных эффектов был выявлен в группе, получавшей монотерапию порошком D-маннозы [26]. Множество исследований подтверждает и тот факт, что существует прямая корреляция между уровнем D-маннозы в моче и риском инфекционных заболеваний мочевыводящей системы [20]. Низкие уровни D-маннозы у пациентов с ИМП делают необходимым насыщение мочи экзогенной D-маннозой для эффективной профилактики ИМП, и в частности КАИМП.

D-манноза связывается со свободными бактериями и, блокируя их дальнейшее прикрепление к стенкам органов МВС, выводится вместе с ними в составе мочи [21].

Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что маннозоподобные молекулы в 2–4 раза снижают бактериальную нагрузку в мочевыводящих путях и мочевом пузыре [17].

Экстракт клюквы в БАД Уронекст, содержащий проантоцианидины, также является важным компонентом, участвующим в профилактике КАИМП. Проантоцианидины – класс полифенолов, которые обнаруживаются во многих растениях, в том числе и в клюкве. Химически они представляют собой олигомерные флавоноиды. Проантоцианидины обладают такими свойствами, как подавление образования биопленок против *E. coli*, оказывают противомикробный эффект за счет закисления pH мочи, препятствующий росту и развитию бактерий, проявляют противовоспалительный эффект, а также вызывают увеличение мочеобразования, тем самым оказывая мочегонный эффект [27]. Компоненты клюквы препятствуют адгезии микроорганизмов и действуют на фимбрию не только I типа, но и P-типа, что объясняет снижение риска развития инфекций мочевыводящей системы на 38% [28]. Исследования демонстрируют сни-

жение вероятности адгезии *E. coli* к слизистой оболочке мочевого пузыря под воздействием фенольных соединений. В ряде работ отмечена более высокая антиадгезивная активность проантоцианидинов типа А в отличие от типа В [29]. Исследования *in vitro* показали, что флавоноиды клюквы и феноловые кислоты, взаимодействуя с внекишечной *E. coli*, снижают колонизацию уропатогенных бактерий в кишечнике, тем самым уменьшая риск развития инфекций мочевыводящих путей. Giovanna Vagón в своем исследовании доказал, что пероральный прием экстракта клюквы приводит к снижению образования биопленок *Candida albicans* в мочевом пузыре [30].

Наше исследование также доказывает, что у пациентов, принимавших АБ терапию в комбинации с БАД Уронекст, содержащей в своем составе D-маннозу и клюквенный экстракт, уровень обсемененности катетера значительно ниже по сравнению с пациентами, которым была назначена монотерапия антибактериальным препаратом.

При этом в рамках проведенного нами клинического изучения механизма действия моносахарида и проантоцианидинов, входящих в состав Уронекст, не оценивался.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения БАД Уронекст совместно с антибактериальным препаратом, что позволяет рекомендовать данную комбинацию для профилактики развития КАИМП у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Рекомендованы дальнейшие исследования в данной области с целью получения дополнительных данных для разработки эффективных мероприятий по профилактике КАИМП и ИМП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kranz J., Schmidt S., Wagenlehner F., Schneidewind L. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(6):83–88. Doi: 10.3238/arztebl.2020.0083.
2. Mangal S., Pho A., Arcia A., Carter E. Patient and Family Engagement in Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CAUTI) Prevention: A Systematic Review. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2021.
3. Vinnik Yu.S. et al. Features of the formation of microbial biofilms on various substrates. The possibility of studying biofilms on bile concretions. Modern problems of science and education. 2013;5:323–323. Russian (Винник Ю.С. и др. Особенности формирования микробных биопленок на различных субстратах. Современная наука и образование. 2013;5:323–323).
4. Flores-Mireles A., Hreha T.N., Hunstad D.A. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2019;25(3):228–240. Doi: 10.1310/sci2503-228.
5. Zaitsev A.V. et al. Biofilm control in urological practice. Urology. 2022;1:81–88. Russian (Зайцев А.В. и др. Контроль образования биопленок в урологической практике. Урология. 2022;1:81–88). Doi: https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.1.81-88.
6. Parsons C.L. Pathogenesis of urinary tract infections: bacterial adherence, bladder defense mechanisms. Urol Clin North Am. 1986;13(4):563–568. Doi: 10.1016/S0094-0143(21)00262-7.
7. Shuman E.K., Chenoweth C.E. Urinary catheter-associated infections. Infectious Disease Clinics. 2018;32(4):885–897.
8. Yin W., Wang Y., Liu L., He J. Biofilms: The Microbial «Protective Clothing» in Extreme Environments. Int J Mol Sci. 2019;20(14):3423. Doi: 10.3390/ijms20143423.
9. Boopathi S., Ramasamy S., Haridevamuthu B., et al. Intercellular communication and social behaviors in mycobacteria. Front Microbiol. 2022;13:943278. Doi: 10.3389/fmicb.2022.943278.
10. Chuang L., Tambyah P.A. Catheter-associated urinary tract infection. J Infect Chemother. 2021;27(10):1400–1406. Doi: 10.1016/j.jiac.2021.07.022.
11. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269–284. Doi: 10.1038/nrmicro3432.
12. Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., et al. Nosocomial infections in a urological hospital. Urological reports. 2019;9(5):85–

88. Russian (Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., и др. Нозокомиальные инфекции в урологическом стационаре. Урологические ведомости. 2019;9(5):85–88).
13. La Evelyn, et al. Strategies to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2014;35(5):464–479. JSTOR, <https://doi.org/10.1086/675718>
14. Mangal S., Pho A., Arcia A., Carter E. Patient and Family Engagement in Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CAUTI) Prevention: A Systematic Review. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2021;47(9):591–603. Doi: 10.1016/j.jcqp.2021.05.009.
15. Hakvoort R.A., Burger M.P., Emanuel M.H., Roovers J.P. A nationwide survey to measure practice variation of catheterisation management in patients undergoing vaginal prolapse surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(7):813–818. Doi: 10.1007/s00192-009-0847-4.
16. Singha P., Locklin J., Handa H. A review of the recent advances in antimicrobial coatings for urinary catheters. *Acta Biomater*. 2017;50:20–40. Doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.070.
17. Zhang S., Liang X., Gadd G.M., Zhao Q. Marine Microbial-Derived Antibiotics and Biosurfactants as Potential New Agents against Catheter-Associated Urinary Tract Infections. *Mar Drugs*. 2021;19(5):255. Doi: 10.3390/md19050255.
18. Perepanova T.S. The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals. *Ter Arkh [Internet]*. 2016 [cited 2022 Oct 8];88(4):100–104. Available from: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/terapevticheskiy-arkhiv/ta2016/ta2016_4/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-antimikrobnaya-terapiya-i-profilaktika-infektsiy-pochek-mochev/
19. Ala-Jaakkola R., Laitila A., Ouwehand A.C., Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections – a narrative review. *Nutr J*. 2022;21(1):18. Doi:10.1186/s12937-022-00769-x
20. Nemzer B.V., Al-Tajer F., Yashin A., Revelsky I., Yashin Y. Cranberry: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health: Overview. *Molecules*. 2022;27(5):1503. Doi: 10.3390/molecules27051503.
21. Hsueh P.R., Hoban D.J., Carmeli Y., Chen S.Y., Desikan S., Alejandria M., et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect [Internet]*. 2011 Aug [cited 2022 Oct 8];63(2):114–123. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21669223/>
22. Liu X., Sai F., Li L., Zhu C., Huang H. Clinical characteristics and risk factors of catheter-associated urinary tract infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Palliat Med [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2022 Oct 8];9(5):2668–2677. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921093/>
23. Barbadoro P., Labricciosa F.M., Recanatini C., Gori G., Tirabassi F., Martini E., et al. Catheter-associated urinary tract infection: Role of the setting of catheter insertion. *Am J Infect Control [Internet]*. 2015 Jul 1 [cited 2022 Oct 8];43(7):707–710. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840715/>
24. Abisado R.G., Benomar S., Klaus J.R., Dandekar A.A., Chandler J.R. Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions. *mBio [Internet]*. 2018 May 1 [cited 2022 Oct 9];9(3). Available from: <https://pmc/articles/PMC5964356/>
25. Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A., Bertolet M.H., Lowder J.L., Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 2020 Aug 1 [cited 2022 Oct 9];223(2):265.e1. Available from: <https://pmc/articles/PMC7395894/>
26. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. d-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World Journal of Urology* 2013 32:1 [Internet]. 2013 Apr 30 [cited 2022 Oct 10];32(1):79–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-013-1091-6>
27. Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr*. 2017;147(12):2282–2288. Doi:10.3945/jn.117.254961.
28. Esipov A.V., Alechnovich A.V., Markevich P.S., Kislenco A.M., Zaytsev A.V. The role of biofilms in the pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Hospital medicine: science and practice*. 2021; 4(1):26–30. Russian (Есипов А.В., Алехнович А.В., Маркевич П.С., Кисленко А.М., Зайцев А.В. Роль биопленок в патогенезе катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021; 4(1):26–30). Doi: 10.34852/GM3CVKG.2021.94.26.004.
29. Köves B., Magyar A., Tenke P. Spectrum and antibiotic resistance of catheter-associated urinary tract infections. *GMS Infect Dis [Internet]*. 2017 [cited

2022 Oct 8];5:Doc06. Available from: <https://pmc/articles/PMC6301742/>
 30. Baron G., Altomare A., Regazzoni L., et al. Profiling *Vaccinium macrocarpon* components and metabolites in human urine and the urine ex-vivo effect on *Candida albicans* adhesion and biofilm-formation. *Biochem Pharmacol*. 2020;173:113726. Doi:10.1016/j.bcp.2019.113726.

Поступила 13.02.2023

Принята в печать 26.03.2023

Received 13.02.2023

Accepted 26.03.2023

Источник финансирования: Не указан.

Financing source: Not specified.

PREVENTION OF THE DEVELOPMENT OF CATHETER-ASSOCIATED URINARY SYSTEM INFECTIONS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

A.S. Al-Shukri¹, A.V. Maksimova¹, N.I. Dub², S.V. Kostyukov¹, A.A. Manchenko¹, I.D. Mayorov³, Yu. A. Ponomareva¹, S. B. Petrov¹

¹ Department of Urology of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ² FGBVOU VO S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ³ FGBU NMRC named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: A.S. Al-Shukri – Ph.D., MD, professor, Head of the Urological Department No1 (general and emergent urology) of Scientific and Research Center of Urology of Scientific and Research Institute of Surgery and Emergent Medicine, FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ad330@mail.ru

Background. Bladder catheterization is a common medical manipulation that is associated with the risk of complications, including catheter-associated urinary tract infection (CAUTI), which accounts for 80% of all nosocomial infections of the urological profile.

Aim. To evaluate the combined use of the biologically active additive Uronext and ceftriaxone in the prevention of the development of CAUTI in the early postoperative period in 120 patients aged 20–80 years with a Foley indwelling catheter.

Materials and methods: The patients were divided into 2 groups: in group I (n=60), D-mannose with cranberry extract and vitamin D3 as part of Uronext dietary supplement was administered orally in the form of sachets 48 hours before surgery and after surgery until urethral catheter was placed, as well as intravenous ceftriaxone 1000 mg 2 hours before surgery and in the postoperative period within 7 days. In group II (n=60), ceftriaxone monotherapy was prescribed in a similar way.

Results: According to the results of bacteriological examination of the removed urinary catheter on 3–7 days in Uronext group, bacterial growth was absent in 40 patients (66.67%, $p<0.05$), versus 23 cases (38.33%) in the control group.

Conclusions: The data obtained confirm the efficiency of the use of the biologically active additive Uronext in combination with an antibacterial drug, which allows to recommend this scheme in patients with an indwelling urinary catheter for the prevention of the development of CAUTI.

Key words: CAUTI, urinary tract infections, urinary catheter, Uronext, D-mannose, cranberry extract, vitamin D3

For citation: Al-Shukri A.S., Maksimova A.V., Dub N.I., Kostyukov S.V., Manchenko A.A., Mayorov I.D., Ponomareva Yu.A., Petrov S.B. Prevention of the development of catheter-associated urinary system infections in the early postoperative period. *Urologiya*. 2023;2:13–19

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.13-19>

Информация об авторах:

Аль-Шукри А.С. – д.м.н., профессор, руководитель урологического отделения № 1 (общей и неотложной урологии) Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail:

ad330@mail.ru. Scopus Author ID 28367540300. ORCID iD 0000-0001-6543-8589

Максимова А.В. — студент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: maksimova_av77@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-5627-2596

Дуб Н.И. — студент ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: dubnikita1998@gmail.com. ORCID iD 0000-0002-4049-4178

Костюков С.В. — врач-уролог кафедры урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: stanislav.kostyukov57@mail.ru. ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3176-716X>

Манченко А.А. — врач-уролог кафедры урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: manchenko_9797@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-7671-905X

Пonomareva Ю.А. — к.м.н., заведующая 1 урологического отделения НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: uaponomareva@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3492-4220

Майоров И.Д. — ординатор-уролог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ilmayorov@ya.ru; RINЦ AuthorID 1138637; ORCID iD 0000-0003-3142-6488

Петров С.Б. — д.м.н., профессор, руководитель НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: petrov@urology.spb.ru. ORCID: 0000-0003-3460-3427

Author information:

Al-Shukri A.S. — Ph.D., MD, professor, Head of the Urological Department No1 (general and emergent urology) of Scientific and Research Center of Urology of Scientific and Research Institute of

Surgery and Emergent Medicine, FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ad330@mail.ru Scopus Author ID 28367540300. ORCID iD 0000-0001-6543-8589

Maksimova A.V. — student of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: maksimova_av77@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-5627-2596

Dub N.I. — student of FGBVOU VO S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: dubnikita1998@gmail.com. ORCID iD 0000-0002-4049-4178

Kostyukov S.V. — urologist at the Department of Urology of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: stanislav.kostyukov57@mail.ru. ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3176-716X>

Manchenko A.A. — urologist at the Department of Urology of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: manchenko_9797@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-7671-905X

Ponomareva Yu.A. — Ph.D., Head of Urological Department No1 of Scientific and Research Center of Urology of Scientific and Research Institute of Surgery and Emergent Medicine FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: uaponomareva@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3492-4220

Mayorov I.D. — resident in urology at the FGBU NMRC named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ilmayorov@ya.ru; RSCI AuthorID 1138637; ORCID iD 0000-0003-3142-6488

Petrov S.B. — Ph.D., MD, professor, Head of the Scientific and Research Center of Urology of Scientific and Research Institute of Surgery and Emergent Medicine of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: petrov@urology.spb.ru. ORCID: 0000-0003-3460-3427

Б. К. Комяков, М. В. Шевнин, В. А. Очеленко, В. А. Тарасов, О. А. Клиценко

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СЕКСУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ПОСТКОИТАЛЬНЫМ ЦИСТИТОМ

Кафедра урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова
(зав. — проф. Б. К. Комяков), Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: Б. К. Комяков — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, главный уролог Санкт-Петербурга, отделение урологии, Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: komyakovbk@mail.ru

Введение. По данным мировой литературы, у 20–50% женщин в течение жизни возникает цистит, а у 10–30% он приобретает рецидивирующий характер. Изучение влияния данного заболевания на качество жизни пациенток немногочисленно, а оценка влияния посткоитального цистита на качество жизни и сексуальной функции не проводилась.

Цель: изучить качество жизни и сексуальную функцию у пациенток с рецидивирующим посткоитальным циститом до и после экстравагинальной транспозиции уретры.

Материалы и методы. В исследование включены женщины, страдающие рецидивирующим посткоитальным циститом, которым в период с 2019 по 2021 г. была выполнена транспозиция уретры по методике Б. К. Комякова. Для оценки качества жизни использовалась анкета SF-12v2, а для оценки сексуальной функции — Индекс женской сексуальной функции [FSFI]. Анкеты заполнили 70 пациенток до и после операции.

Результаты. Показатели качества жизни по всем пунктам статистически значимо различались в до- и послеоперационном периодах. Более выраженные изменения отмечались в психическом компоненте качества жизни. Анализ качества сексуальной жизни также продемонстрировал выраженную разницу между как каждым пунктом анкеты FSFI, так и общим баллом.

Заключение. Наше исследование сообщает о высокой распространенности сексуальной дисфункции среди женщин, страдающих рецидивирующим посткоитальным циститом, и подтверждает существенное снижение качества жизни больных. Данная работа подчеркивает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы, а также высокий реабилитационный потенциал экстравагинальной транспозиции уретры в отношении качества жизни и сексуальной функции пациенток.

Ключевые слова: посткоитальный цистит; рецидивирующая инфекция мочевых путей; качество жизни; сексуальная функция

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Комяков Б.К., Шевнин М.В., Очеленко В.А., Тарасов В.А., Клиценко О.А. Качество жизни и сексуальная функция у женщин с посткоитальным циститом. Урология. 2023;2:20–25

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.20-25>

Введение. Одна из самых распространенных бактериальных инфекций в мире — это инфекция мочевыводящих путей (ИМП). Встречаемость ее среди женщин существенно выше, что объясняется анатомо-топографическими особенностями строения и расположения женской уретры, позволяющими бактериальным колониям легче проникать в мочевой пузырь, прежде чем они будут элиминированы при мочеиспускании. Кроме того, наружное отверстие мочеиспускательного канала у женщин находится рядом с влагалищем и прямой кишкой, которые колонизированы большим количеством различных бактерий.

По данным литературы, у 20–50% женщин в течение жизни имеет место возникновение цистита, в 10–30% случаев заболевание принимает рецидивный характер [1–4]. Если инфекция мочевыводящих путей рецидивирует 3 раза и более в год или возникает 2 эпизода обострения за последние 6 мес., то ее следует считать рецидивирующей [3]. Наиболее высокие показатели заболеваемости рецидивирующей ИМП в возрастных группах 18–34 и 55–64 лет [5]. Среди факторов риска, способствующих рецидивирующему течению ИМП у молодых пациенток, выделяют половой акт, использование спермицидов в качестве кон-

трацепции, обострения ИМП с детского возраста, наличие ИМП у матери в анамнезе, дисфункциональное мочеиспускание [6, 7].

К особой форме рецидивирующего цистита относят посткоитальный цистит (ПЦ), когда эпизод воспаления стенки мочевого пузыря возникает после полового акта. У большинства пациенток манифестация сопряжена с началом половой жизни. В отсутствие эффекта от неантибактериальных методов профилактики для предупреждения рецидивирующего течения ПЦ может эффективно использоваться хирургический метод — экстравагинальная транспозиция уретры [8, 9].

Инфекция нижних мочевыводящих путей не ассоциирована с жизнеугрожающими состояниями, однако может существенно влиять на качество жизни пациенток с ограничением повседневной активности, социальной жизни и трудовой деятельности [10]. Оценка качества жизни широко используется в медицинской практике для анализа влияния различных заболеваний на физическое и психическое здоровье. Для этих целей имеется множество анкет-опросников. Одна из анкет, которая в настоящее время получила широкую распространенность, — SF-12v2 (12-Item Short

Form Health Survey version 2.0). Она имеет относительно короткую форму для заполнения при сопоставимой информативности с традиционно принятым SF-36 [11].

Влияние острой инфекции нижних мочевыводящих путей на качество жизни описано в литературе, как и тот факт, что больные с клиническим излечением имели лучшие показатели качества жизни по сравнению с теми, у кого результаты лечения были неудачными [12]. Многонациональное исследование, проведенное в Европе, в котором оценивались изменения качества жизни у женщин с рецидивирующим циститом, также демонстрирует значимое снижение показателей как физического, так и психического здоровья [13].

Для пациенток, страдающих ПЦ, особую роль играет влияние заболевания на возможность ведения половой жизни, особенно при агрессивном течении его, когда после каждого полового акта возникает цистит, что может приводить к развитию сексуальной дисфункции (СД). СД у женщин определяется как расстройство полового влечения, возбуждения, оргазма, боли, связанной с половым актом, которые приводят к значительному психоэмоциональному напряжению, что оказывает негативное влияние на здоровье женщины и существенно влияет на качество жизни [12]. В литературе широко освещена проблема СД у пациенток с симптомами нижних мочевыводящих путей при недержании мочи, пролапсе тазовых органов, распространенность которой может достигать до 50% [14, 15]. Однако исследования, оценивающие распространенность СД у пациенток с рецидивирующей ИМП, носят единичный характер [4].

В связи с отсутствием в отечественной и мировой литературе работ по оценке влияния ПЦ на качество жизни, сексуальной функции у женщин, а также изменений данных показателей после транспозиции уретры нами было проведено данное исследование.

Материалы и методы. В работу были включены женщины, страдавшие рецидивирующим ПЦ, которым в период с 2019 по 2021 г. выполнена экстравагинальная транспозиция уретры. Для оценки качества жизни использовалась анкета SF-12v2, а для оценки сексуальной функции – Индекс женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index, FSFI). Анкеты заполнили 70 пациенток до и после операции вне эпизода обострения ПЦ (табл. 1). Средний возраст больных составил $29,1 \pm 5,5$ лет. Транспозиция уретры выполнялась по методу Б.К. Комякова, разработанного в нашей клинике [8]. В работу включались женщины, у кото-

рых данная операция оказалась эффективной. Она считалась успешной при отсутствии эпизодов цистита или обострения не более 2 раз в течение года. Пациентки, которые не вели половую жизнь в течение 4-недельного периода до момента анкетирования, не включались. Анализировались только данные из полностью заполненных анкет.

Ответы на вопросы анкеты SF-12v2 группируются в восемь шкал. Четыре шкалы отражают физический и четыре психический компоненты качества жизни. К шкалам физического компонента относятся: 1. Физическое функционирование (PF); 2. Ролевое физическое функционирование (RP); 3. Боль (BP); 4. Общее здоровье (GH). К шкалам психического компонента относятся: 1. Жизненная активность (VT); 2. Социальное функционирование (SF); 3. Ролевое эмоциональное функционирование (RE); 4. Психическое здоровье (MH). В результате объединения формируются две суммарных шкалы – физического (PCS) и психического компонентов (MCS) качества жизни. Для упрощения анализа полученных данных, достижения высокого уровня сопоставимости рассчитывались нормализованные показатели по всем шкалам, а также по суммарным показателям PCS и MCS в соответствии с нормами, полученными для населения [11]. Таким образом, баллы выше 50 указывают на состояние здоровья выше среднего, более высокие баллы указывают на лучшее качество жизни.

Анкетирование FSFI предусматривало оценку сексуальной функции за последний месяц до операции, а также в послеоперационном периоде с момента начала половой жизни. FSFI включает 19 вопросов, касающихся полового влечения, уровня сексуального возбуждения, увлажнения влагалища, удовлетворения, частоты и интенсивности оргазма, дискомфорта или болезненности при половом акте. Каждый ответ оценивался в баллах: максимальный результат – 36, минимальный – 2 балла. Показатели суммировались после соответствующего пересчета данных по каждому пункту. Более высокие баллы указывают на более высокий уровень сексуального функционирования по соответствующему пункту. FSFI оценивался в соответствии со значением отсечения в 26,55 балла, предложенного Wiegel и соавт., что свидетельствовало о наличии СД [16].

Статистический анализ полученных данных производился с применением программного обеспечения Statistica 10.

Данные пациентов

Т а б л и ц а 1

	Ранги	n (%)
Количество пациентов		70
Возраст, лет (М)		19-42 (29,1)
ИМТ, кг/м ² (М±SD)		20,6±1,83
Длительность заболевания (М±SD)		8,1±4,4
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	0	68 (97,1)
	1	2 (2,9)
Число половых актов в месяц	1) от 1 до 4	30 (42,9)
	2) от 5 до 11	24 (34,3)
	3) 12 и более	16 (22,8)
Частота обострений цистита в год	1) от 3 до 4	13 (18,6)
	2) от 5 до 9	23 (32,8)
	3) 10 и более	34 (48,6)
Эффект от консервативных (неантибактериальных) методов профилактики	Есть эффект	19 (27,1)
	Нет эффекта	51 (72,9)

Качество жизни до и после операции (SF 12v2)

Т а б л и ц а 2

Показатели, баллы	Этапы наблюдения, n=70						P-значение
	до операции			после операции			
	Me	Q1–Q3	min-max	Me	Q1–Q3	min-max	
Физическое функционирование (PF)	56,47	56,47–56,47	22,11–56,47	56,47	56,47–56,47	47,88–56,47	0,002*
Роль физическое функционирование (RP)	52,57	42,21–57,18	24,93–57,18	57,18	52,57–57,18	47,96–57,18	<0,001*
Боль (BP)	47,25	26,87–57,44	16,68–57,44	57,44	47,25–57,44	26,87–57,44	
Общее здоровье (GH)	44,74	29,65–44,74	18,87–55,52	55,52	55,52–61,99	44,74–61,99	
Жизненная активность (VT)	47,75	37,69–47,75	27,62–57,81	57,81	47,75–57,81	37,69–67,88	
Социальное функционирование (SF)	36,37	33,85–46,47	16,18–56,57	46,47	43,95–56,57	26,27–56,57	
Роль эмоциональное функционирование (RE)	39,3	22,53–44,9	11,35–56,08	50,49	44,9–56,08	44,9–56,08	
Психическое здоровье (MH)	40,16	27,97–46,25	15,77–58,45	52,35	46,25–52,35	34,06–64,54	
Физический компонент качества жизни (PCS)	51,89	45,53–56,25	22,88–64,4	57,05	55,46–58,9	44,44–62,67	
Психический компонент качества жизни (MCS). M±SD	34,79±10,25		12,83–55,36	47,4±5,67		34,53–63,38	

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

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Количественные переменные анализировались с помощью критерия Уилкоксона, а несвязанные выборки – U-критерием Манна-Уитни. Сравнение процентных долей оценивалось с помощью критерия Мак-Немара. Для показателей до операции проводился корреляционный анализ по методу Спирмена. Также применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Краскела-Уоллиса и при нахождении статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось попарное сравнение при помощи апостериорного критерия Тьюки. Различия считали статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Результаты. Показатели качества жизни по всем пунктам статистически значимо различались в до- и послеоперационном периодах (табл. 2). Более выраженные изменения отмечались в психическом компоненте качества жизни, общий балл: 35,26 [26,85–42,77]. Анализируя результаты анкетирования пациенток, отмечено наличие высокого балла PF как до, так и после транспозиции уретры. Однако, по данным анкет, до операции имеют-

ся отрицательные выбросы показателя PF, за счет чего была получена статистическая разница между группами ($p=0,002$).

Анализ качества сексуальной жизни также продемонстрировал выраженную разницу как между каждым пунктом анкеты FSFI, так и общим баллом до операции: 22 [18,3–24,8] и после: 29,3 [27,9–31,8], $p<0,001$ (табл. 3). Наименьший балл по анкете FSFI до операции наблюдался по пунктам боли 3,2 [2,8–3,6] и влечения – 3,3 [2,4–4,2], рост которых отмечали после операции. Анализируя наличие СД, в соответствии с рекомендованным значением отсечения в 26,55 балла распространенность составила 88,6% до операции и в 10% случаев после транспозиции уретры ($\chi^2=42,3$; $p<0,001$). Также произведен анализ результатов хирургического лечения 8 (11,4%) больных, у которых до операции, согласно анкете FSFI, не наблюдалась СД, сумма баллов – 27,3±0,7. Несмотря на высокий изначальный суммарный показатель FSFI, после вмешательства отмечилось статистически значимое повышение данного показателя – 31,2±2,3 ($p=0,017$). Наиболее существенные изменения у данных пациентов наблюдались по пунктам боли и возбуждения, в то время как по показателю «оргазм» статистических различий не получено ($p=0,1$). Среди

Качество сексуальной жизни до и после операции (FSFI)

Т а б л и ц а 3

Показатели, баллы	Этапы наблюдения, n=70						P-значение
	до операции			после операции			
	Me	Q1-Q3	min-max	Me	Q1-Q3	min-max	
Влечение	3,3	2,4-4,2	1,2-5,4	4,8	4,8-5,4	3,6-6	<0,001*
Возбуждение	3,6	3,3-4,5	1,5-5,1	5,4	4,8-5,7	3,6-6	
Любрикация	4,2	3,9-4,5	2,4-5,1	4,8	4,5-4,9	3,9-6	
Оргазм	3,6	2,8-4,8	1,2-5,6	4,8	4,4-5,6	1,6-6	
Удовлетворение	3,6	2,8-4,4	1,6-5,2	5,2	4,8-5,7	4-6	
Боль	3,2	2,8-3,6	1,6-5,6	4,8	4,3-5,2	3,2-6	
Сумма баллов, M±SD	21,6 ± 3,8		13,6-28,3	29,7 ± 2,8		23,5-35,6	
Встречаемость сексуальной дисфункции, n (%)	62/70 (88,6)			7/70 (10)			
Доля пациентов с сексуальной дисфункцией, M±SD	20,9±3,4		13,6-26,4	24,8±1,1		23,5-26,3	0,002*

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

7 (10%) пациенток, у которых после транспозиции уретры, согласно точке отсечения в 26,55 балла, сохранилась СД, средний суммарный балл составил $24,76 \pm 1,1$, до лечения — $20,59 \pm 2,87$ ($p=0,028$) с наименьшим приростом по пункту «оргазм» ($p=0,059$).

В послеоперационном периоде наблюдалось повышение суммарного балла PCS у 82,9% пациенток, MCS среди 90%, а повышение показателя FSFI отмечалось у 97,1% больных. Однако, оценивая суммарные показатели баллов с популяционной нормой, отмечено отсутствие влияния ПЦ на PCS ($p=0,06$) при широком воздействии на MCS ($p<0,001$). Проводимый корреляционный анализ выявил слабую обратную связь между MCS, общим баллом FSFI и возрастом пациенток. Была выявлена умеренная обратная связь суммарного балла качества сексуальной жизни и длительности заболевания ($r=-0,34$) (рис. 1) и отсутствие связи с индексом массы тела, а также влияния описанных факторов на физический компонент качества жизни.

При дисперсионном анализе отмечено влияние возраста на количество половых актов, однако при последующем апостериорном сравнении наименьшая статистическая разница получена между 1-й и 3-й группами, однако она не была статистически значимой ($p=0,05$). При оценке влияния частоты обострений в год на переменные определяется разница между группами 1 и 3 ($p<0,001$); 2 и 3 ($p=0,01$) показателя MCS, а также существенные различия между 1-й и 3-й; 2-й и 3-й группами ($p<0,001$) общего балла FSFI (рис. 2). Анализируя роль эффекта от консервативных (неантибактериальных) методов профилактики, также отмечена статистически значимая разница в показателях MCS, FSFI ($p<0,001$) (рис. 3).

Обсуждение. Несмотря на широкую распространенность рецидивирующей ИМП, анализ данных мировой литературы показывает, что исследования по изучению влияния данного заболевания на качество жизни пациенток немногочисленны, а оценка влияния посткоитального цистита на качество жизни и сексуальной функции не проводилась [13]. В нашем исследовании изучалось влияние рецидивирующего ПЦ на качество жизни и сексуальную функцию у женщин до- и после транспозиции уретры. Полученные нами данные подтверждают результаты ранее опубликованных исследований по рецидивирующей ИМП и указывают

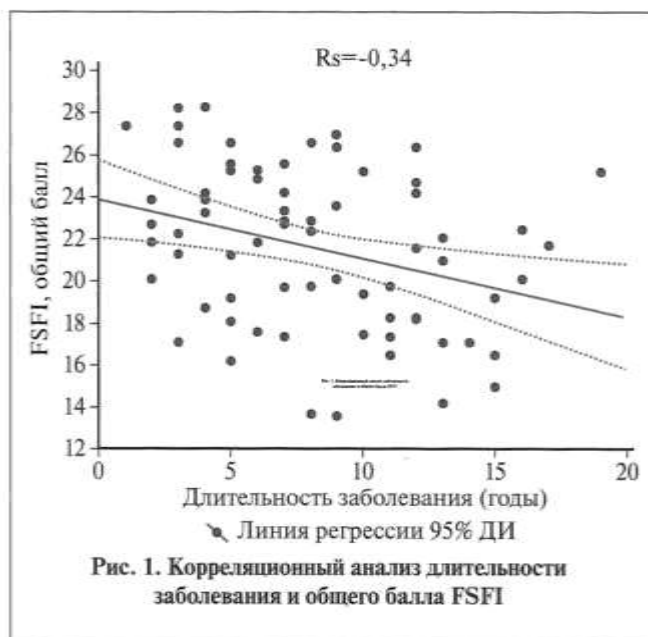


Рис. 1. Корреляционный анализ длительности заболевания и общего балла FSFI

на то, что ИМП оказывают значительное влияние на качество жизни и сексуальную функцию.

Зачастую клиницисты, сталкиваясь с проблемой рецидивирующей ИМП, недооценивают социальную значимость заболевания, а также степень влияния ее на качество жизни, трактуя посткоитальный цистит как незначительное и легко поддающееся лечению заболевание [17]. В исследовании GESPRIT (2018) с участием исследовательских центров пяти европейских стран, в том числе из России, оценивались качество жизни, экономические затраты у пациенток с рецидивирующей ИМП, количество обострений у которых было 3 и более за год. Авторы отметили, что рецидивирующие ИМП влияют на повседневную деятельность и психическое здоровье женщин во всех европейских странах, а также оказывают существенное влияние на экономические затраты, которые отражаются в увеличении количества дней отпуска по болезни, посещений врача и назначений антибиотиков. В результате они пришли к заключению: 1) пациентки не удовлетворены эффек-

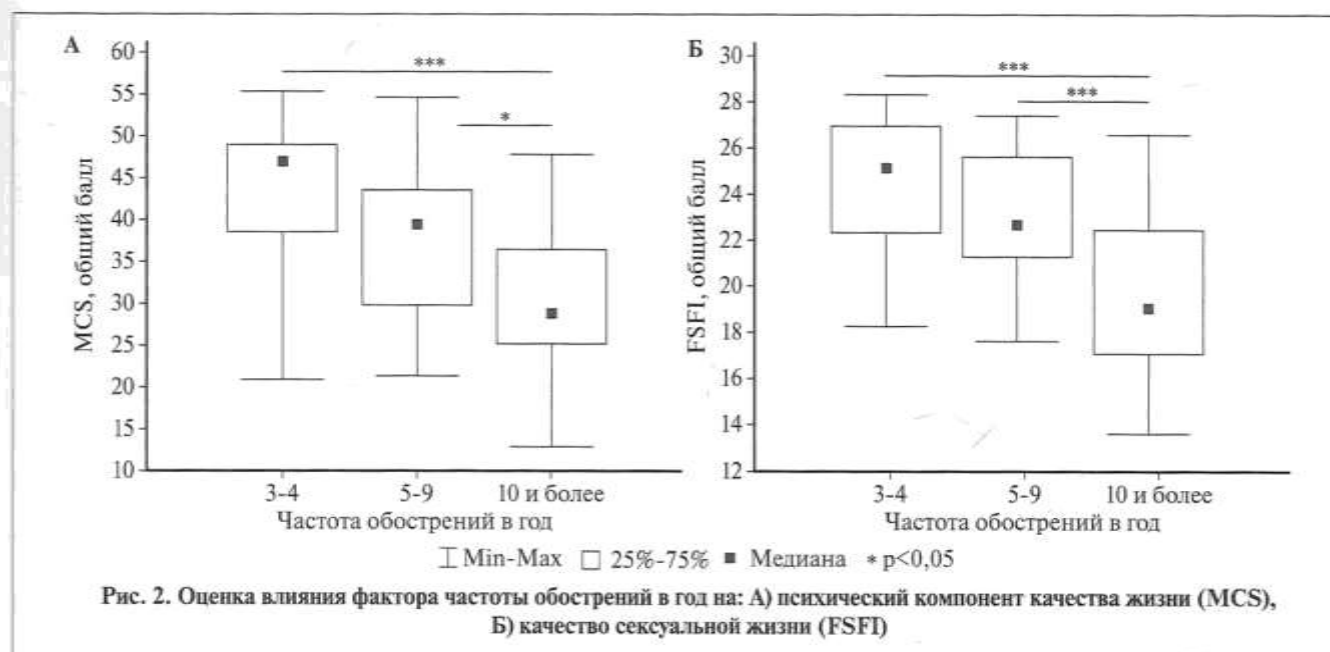


Рис. 2. Оценка влияния фактора частоты обострений в год на: А) психический компонент качества жизни (MCS), Б) качество сексуальной жизни (FSFI)

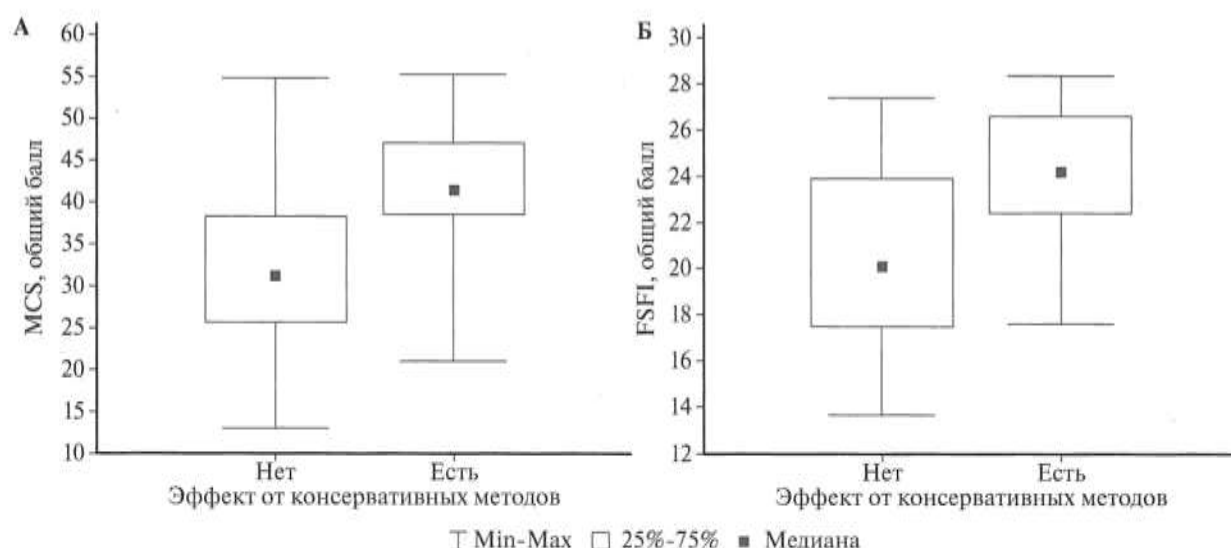


Рис. 3. Оценка влияния эффекта от консервативных (неантибактериальных) методов профилактики на: А) психический компонент качества жизни (MCS), Б) качество сексуальной жизни (FSFI)

тивностью часто используемых общих профилактических мер; 2) практикующие врачи зачастую рекомендуют профилактические меры только после множественных рецидивов ИМП; 3) женщины часто не проинформированы о всех возможных методах профилактики ИМП [13]. Данное исследование показывает необходимость для пациентов и медицинских работников раньше переходить на более эффективные стратегии для профилактики рецидивирующих ИМП.

L. Voeri и соавт. в своей работе продемонстрировали влияние рецидивирующей ИМП со средним показателем 5,29 обострения в год на сексуальную функцию пациенток. Авторы отметили, что все женщины в исследовании были сексуально активны, однако не описана связь обострений цистита с половым актом. При статистическом анализе исследователи получили взаимосвязь ≥ 6 эпизодов ИМП за год с показателем FSFI. Схожие данные по влиянию частоты обострений на общий балл FSFI получены в нашем исследовании.

Согласно данным литературы, пациентки после различных оперативных вмешательств на органах малого таза сталкиваются с проблемой сексуальной дисфункции, что негативно сказывается на качестве их жизни. Однако если сексуальная дисфункция вторична, то методы профилактики рецидивирующего ПЦ, в том числе транспозиция уретры, являются эффективным способом восстановления сексуальной активности, что подтверждается результатами нашего исследования.

Заключение. Рецидивирующий посткоитальный цистит оказывает существенное негативное влияние на качество жизни больных и способствует развитию у них выраженной сексуальной дисфункции. Данная работа подчеркивает социальную значимость проблемы и подтверждает высокий реабилитационный потенциал оперативного лечения — экстравагинальной транспозиции уретры в отношении качества жизни и сексуальной функции пациенток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Perepanova T.S. Uncomplicated urinary tract infection. Rational pharmacotherapy in urology: Guide for practitioners-2 ed. / gen.ed.

- N.A. Lopatkin, T.S. Perepanova-Moscow. Littera-2012, p. 293–304. (Перепанова Т.С. Неосложненная инфекция мочевых путей. В кн: Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей-2 изд. исп. и доп. / под общ. ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. М.:Литтерра. 2012, с. 303–318).
2. Eriksson I., Gustafson Y., Fagerstrom L., Olofsson B. Do urinary tract infections affect morale among very old women? Health Qual Life Outcomes. 2010;8:73–78.
3. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2010;7:653–660.
4. Boeri L., Capogrosso P., Ventimiglia E. et al. Six Out of Ten Women with Recurrent Urinary Tract Infections Complain of Distressful Sexual Dysfunction — A Case-Control Study. Sci Rep. 2017;15:744380.
5. Suskind A.M., Saigal C.S., Hanley J.M., et al. Incidence and Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in a National Sample of Women in the United States. Urology. 2016;90:50–55.
6. Komyakov B.K. Extravaginal transposing of the urethra in the treatment of postcoital cystitis. Urologia. 2013;5:12–15. Russian (Комяков Б.К. Экстравагинальная транспозиция уретры в лечении посткоитального цистита. Урология. 2013;5:12–15).
7. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. J. Infect. Dis. 2000;182;4:1177–1182.
8. Komyakov B.K., Tarasov V.A., Ochelenko V.A., et al. Pathogenesis and treatment of postcoital cystitis: are our approaches correct? Urologia. 2022;2:27–32. Russian (Комяков Б.К., Тарасов В.А., Очеленко В.А., и др. Патогенез и лечение посткоитального цистита: верны ли наши представления об этом? Урология. 2022;2:27–32).
9. Komyakov B., Ochelenko V., Tarasov V. Extravaginal transposition of urethra — the results of 412 operations. J Urol. 2020;203(S4):430–431.
10. Abrahamian F.M., Krishnadasan A., Mower W.R., et al. The association of antimicrobial resistance with cure and quality of life among women with acute uncomplicated cystitis. Infection. 2011;39:507–514.
11. Maruish M.E. User's manual for the SF-12v2 Health Survey. Third edition. 2012; QualityMetric Inc.:Lincoln, RI.
12. Ernst E.J., Ernst M.E., Hoehns J.D., Bergus G.R. Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. Health Qual Life Outcomes. 2005;3:45.
13. Wagenlehner F., Wulft B., Ballarini S. et al. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018;18(1):107–117.
14. Castagna G., Montorsi F., Salonia A. Sexual and bladder comorbidity in women. Handb Clin Neurol. 2015;130:165–176.
15. Wehbe S.A., Whitmore K., Kellogg-Spadi S. Urogenital complaints and female sexual dysfunction (Part 1). J Sex Med. 2010;7:1704–1713.
16. Wigel M., Meston C., Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-validation and development of clinical cutoff scores. J Sex Marital Ther. 2005;31:1–20.

17. Platt F.W., Keating K.N. Differences in physician and patient perceptions of uncomplicated UTI symptom severity: understanding the communication gap. *Int J Clin Pract.* 2007;61(2):303–308.

Поступила 04.08.2022
Принята в печать 11.01.2023
Received 04.08.2022
Accepted 11.01.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

ASSESSMENT OF SEXUAL FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN WOMEN WITH POSTCOITAL CYSTITIS

B.K. Komyakov, M.V. Shevnin, V.A. Ochelenko,
V.A. Tarasov, O.A. Klitsenko

Department of Urology, North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: B.K. Komyakov — Ph.D., MD, professor,
Head of the Department of Urology of FGBOU VO North-Western
State Medical University named after I.I. Mechnikov, Chief
Urologist of Saint Petersburg, Department of Urology of
Multidisciplinary City Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;
e-mail: komyakovbk@mail.ru

Introduction. According to the literature, 20–50% of women will experience urinary tract infection (UTI) in their lifetime, and in 10–30% of cases, cystitis will recur. Despite the high prevalence of recurrent UTI, there are lack of studies dedicated to its impact on the quality of life, and the influence of postcoital cystitis on the quality of life and sexual function has not been previously evaluated.

Aim. To assess the quality of life and sexual function in patients with recurrent postcoital cystitis before and after transposition of the urethra.

Material and methods. Women suffering from recurrent postcoital cystitis, who underwent urethral transposition from 2019 to 2021 were included the study. The SF-12v2 questionnaire was used to assess quality of life, while sexual function was evaluated using Female Sexual Function Index [FSFI]. Questionnaires were filled out by 70 patients, before and after surgery.

Results. All domains of the quality of life were significantly different in the pre- and postoperative period. More pronounced changes were found in the mental health-related quality of life. In addition, there were significant differences in each domain of FSFI and the overall score postoperatively compared to baseline.

Conclusion. Our study reports a high prevalence of sexual dysfunction among women with recurrent postcoital cystitis as well as a reduced quality of life. This work shows the social significance of the problem, as well as the high rehabilitation potential of urethral transposition.

Key words: *postcoital cystitis; recurrent urinary tract infection; quality of life; sexual function.*

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Komyakov B.K., Shevnin M.V., Ochelenko V.A., Tarasov V.A., Klitsenko O.A. Assessment of sexual function and quality of life in women with postcoital cystitis. Urologiia. 2023;2:20–25

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.20-25>

Информация об авторах:

Комяков Б.К. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главный уролог Санкт-Петербурга, отделение урологии, Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: komyakovbk@mail.ru

Шевнин М.В. — аспирант кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, врач-уролог Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: maxshevnin@mail.ru

Очеленко В.А. — д.м.н., доцент кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; отделение урологии, Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ochelenko-v@yandex.ru

Тарасов В.А. — аспирант кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vtar.sh@gmail.com

Клиценко О.А. — к.б.н., доцент кафедры педагогики, философии и права СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург, Россия; e-mail: olkl@yandex.ru

Author information:

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, Chief Urologist of Saint Petersburg, Department of Urology of Multidisciplinary City Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia; e-mail: komyakovbk@mail.ru

Shevnin M.V. — Ph.D. student of Department of Urology of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Chief Urologist of Saint Petersburg, urologist at the Center of Urology with robot-assisted surgery of City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: maxshevnin@mail.ru

Ochelenko V.A. — Ph.D., MD, associate professor at the Department of Urology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Multidisciplinary City Hospital No. 2, Department of Urology, St. Petersburg, Russia; e-mail: ochelenko-v@yandex.ru

Tarasov V.A. — Ph.D. student of the Department of Urology of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; e-mail: Vtar.sh@gmail.com

Klitsenko O.A. — Ph.D. in Biology, associate professor at the Department of pedagogy, philosophy and law of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; e-mail: olkl@yandex.ru

А. А. Пранович, Д. В. Калинин, Н. О. Султанова, Ю. А. Степанова, А. Ю. Борукаев

ОСОБЕННОСТИ ИНКРУСТАЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВЫХ СТЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИЙ-ОКСАЛАТНЫМИ И МОЧЕКИСЛЫМИ КОНКРЕМЕНТАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для связи: А. А. Пранович – отделение краткосрочной медицинской помощи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия e-mail: alex.pr76@mail.ru

Введение. Инкрустация стента является одной из наиболее сложных проблем, которая может привести к трудностям при удалении стента, а обструкция просвета мочеточника может стать причиной почечной недостаточности. Несмотря на поиски различных способов устранения этой проблемы, вопрос остается по-прежнему нерешенным.

Цель исследования: изучить влияние лекарственного препарата Блемарен на инкрустацию стентов у пациентов с кальцийсодержащими и мочекислыми конкрементами, перенесших контактную уретеролитотрипсию (КУЛТ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России с января по август 2022 г., включившего 60 пациентов с конкрементами мочеточника, которым была выполнена контактная уретеролитотрипсия. Всем пациентам в завершение операции устанавливали мочеточниковые стенты 6,0 Ch. Пациенты с мочекислыми и кальций-оксалатными конкрементами (n=48) были рандомизированы в две группы: в первой группе (n=20) пациентам назначался препарат Блемарен до удаления стента. В контрольной группе (n=28) пациенты не получали дополнительной терапии. Для определения выраженности инкрустации мы применяли собственную классификацию, где рассчитывали процент литогенных отложений относительно просвета стента. Визуальную оценку и микроскопическое исследование удаленных стентов проводили на 30±4,1 и 60±7,3 сут.

Результаты. У пациентов основной и контрольной групп на 30-е сутки после установки стента выраженность инкрустации была низкой (до 30%). Статистически значимых различий между группами выявлено не было (p=0,421). Основные изменения по изучаемому признаку были обнаружены через 60 сут. после установки стента. При микроскопии среза проксимального конца стента выявлены статистически значимые различия между основной и контрольной группами. У пациентов, не принимавших Блемарен, микроскопические признаки инкрустации проксимального конца стента встречались в 2,5 раза чаще по сравнению с основной группой (p=0,001).

Выводы. 1. Количество инкрустированных стентов у пациентов с кальций-оксалатными и мочекислыми конкрементами, не получавших Блемарен, значительно возрастает через 2 мес.

2. Дренирование мочевыводящих путей стентом на период более 2 мес. возможно при клинической необходимости с соблюдением мер по снижению риска инкрустации.

Ключевые слова: мочеточниковый стент, конкремент мочеточника, мочекислые конкременты, кальций-оксалатные конкременты, Блемарен, инкрустация стента

Для цитирования: Пранович А.А., Калинин Д.В., Султанова Н.О., Степанова Ю.А., Борукаев А.Ю. Особенности инкрустации мочеточниковых стентов у пациентов с кальций оксалатными и мочекислыми конкрементами. Урология. 2023;2:26–31

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.26-31>

Введение. В 1967 г. в госпитале в Филадельфии P. D. Zimkind и T. R. Fetter впервые установили пациенту с обструкцией мочеточника опухолью прототип современного мочеточникового стента [1]. И вот уже более 50 лет мочеточниковые стенты широко используют в урологии.

Число внутренних стентирований верхних мочевыводящих путей в современной урологической практике велико и продолжает расти вследствие широкого использования эндоурологических, перкутанных и лапароскопических вмешательств. Такое активное применение мочеточниковых стентов соответствует увеличению возможных осложнений [2].

Инкрустация стента является одной из наиболее сложных проблем [3]. Факторы риска инкрустации включают продолжительность пребывания стента, бактериальную

колонизацию, специфические для пациента факторы и физические характеристики стента. Несмотря на поиски различных способов устранения этой проблемы, вопрос инкрустации мочеточниковых стентов остается по-прежнему актуальным и до конца не решенным.

Несмотря на то что официальных рекомендаций по максимальному безопасному времени пребывания мочеточниковых стентов с минимальным риском образования инкрустации не существует, исследования констатируют увеличение скорости инкрустации с увеличением времени пребывания [4–6]. В результате исследования N. Kawahara и соавт., которые оценивали 330 стентов, было показано, что, хотя длина и проходимость стента не коррелировали с риском инкрустации, калибр стента коррелировал, при этом катетеры менее 6 Fr демонстрировали значительно

более высокие показатели инкрустации, а катетеры 7 Fg и более – значительно более низкие [7].

Поскольку степень инкрустации увеличивается при длительной установке стента, нельзя исключить роль инфекции. Кроме того, бактерии могут формировать биопленки, которые ускоряют агрегацию кристаллов [8–10]. В исследовании М. Tunney и соавт. было показано, что 90% мочеточниковых стентов, извлеченных у пациентов, были колонизированы патогенами, а 55% имели биопленки [11]. Анализ бактериальной колонизации, проведенный К. S. Shabeena и соавт., показал, что продолжительность установки катетера была линейно связана со скоростью колонизации, при этом 90% стентов колонизировались через 120 дней [12]. Основными возбудителями были *Escherichia coli*, *Streptococcus* и *Pseudomonas*.

Особый интерес в комплексном исследовании, проведенном М. Sighinolfi и соавт., представляет химический анализ инкрустаций на различных частях стента у 138 пациентов. Так, самым частым компонентом был оксалат кальция; авторы пришли к выводу о схожести механизмов инкрустации и развития мочекаменной болезни [13].

Одним из наиболее часто используемых препаратов в урологической практике с целью защелачивания мочи в России является препарат Блемарен (натрия цитрат). Цитратные смеси включены во все ведущие российские и зарубежные урологические клинические рекомендации по МКБ: РКР (Российские клинические рекомендации), гайдлайны EAU (рекомендации Европейской ассоциации урологов), AUA (рекомендации Американской ассоциации урологов). Препарат Блемарен повышает pH мочи до целевых показателей, снижает абсорбцию кальция за счет связывания его ионами цитрата, снижает насыщение мочи кальцием путем связывания кальция цитратом.

Учитывая описанное действие щелочного цитрата, а также высокую актуальность риска инкрустации мочеточниковых стентов, считаем целесообразным изучить особенности инкрустаций стентов у пациентов после контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ).

Цель исследования: изучить влияние лекарственного препарата Блемарен на инкрустацию стентов у пациентов с кальцийсодержащими и мочекислыми конкрементами; перенесших контактную уретеролитотрипсию (КУЛТ).

Материалы и методы. В исследование, проведенное в период с января по август 2022 г., были включены 60 пациентов с конкрементами мочеточника, которым проводилась КУЛТ в различных его отделах. Всем пациентам в завершение операции устанавливали мочеточниковые стенты 6,0 Ch. Материал стента для всех пациентов был полиуретан. Между группами отсутствовали различия в показаниях к стентированию. Всем пациентам в первые дни после операции проводили анализ мочевых конкрементов методом инфракрасной спектроскопии для определения химического состава. В результате химического анализа были выявлены 48 пациентов с мочекислыми и кальций-оксалатными конкрементами, которые были рандомизированы в две группы. В основной группе ($n=20$) пациентам назначали препарат Блемарен до удаления стента. Дозу препарата подбирали таким образом, чтобы pH мочи в течение суток находилась в пределах 6,2–6,8. В контрольной группе ($n=28$) пациенты не получали дополнительной терапии. Рекомендации по диете и объему потребляемой жидкости не предоставлялись.

Критериями исключения были беременность, хроническая болезнь почек любой стадии, pH мочи выше 7, тяжелые формы артериальной гипертензии.



На рис. 1 представлен дизайн исследования.

Все стенты были оценены визуально и тактильно на наличие солевых наслоений. Так как само понятие «инкрустация» является субъективным, а отложения могут быть очень мелкими, мы провели исследование поперечного среза проксимального конца стента методом световой микроскопии при увеличении окуляра 10x10, что позволило выявить микроскопические признаки инкрустации. Для определения выраженности инкрустации мы применяли собственную классификацию, где рассчитывали процент литогенных отложений относительно просвета стента. Так, инкрустация менее 30% просвета стента соответствовала низкой степени, от 30 до 60% – средней степени и более 60% – высокой степени инкрустации.

Также выполняли сравнительную оценку между основной и контрольной группами и внутри самих групп. Группы сравнивали в отношении демографических данных, локализации конкремента мочеточника, типа первичного конкремента, а также стент-ассоциированных симптомов.

Результаты. При анализе не обнаружено различий по демографическим факторам, таким как возраст, пол и индекс массы тела. Длительность госпитализации также была сопоставимой в обеих группах. Контрольная ($n=28$) и основная ($n=20$) группы были сопоставимы по локализации конкремента в мочеточнике и длительности стентирования.

Различий в осложнениях, связанных со стентом, включая гематурию, ирритативные симптомы и такие редкие проблемы, как миграция и фрагментация стента между группами, также не выявлено. В проведенном исследовании не встречалось осложнений III–IV степеней по классификации Clavien–Dindo, большинство осложнений имели I степень. При сравнении стент-ассоциированных симптомов в основной и контрольной группах статистически значимых различий также не было выявлено.

При анализе первичного конкремента установлено, что у 17 (85%) пациентов основной группы и у 22 (78%) пациентов в группе сравнения мочевые конкременты имели смешанный состав. Причем оксалат кальция был основным

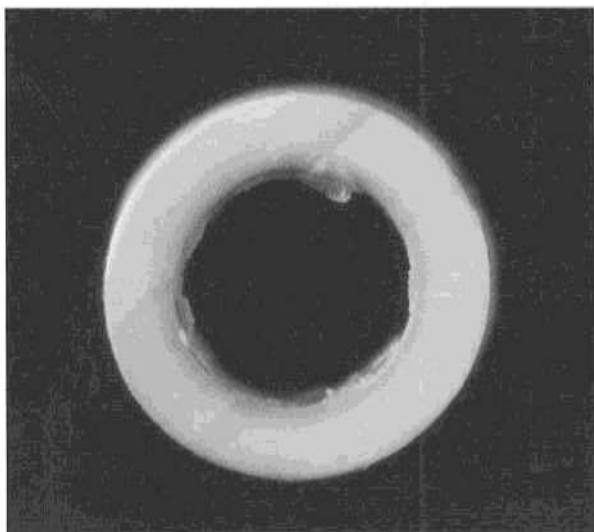


Рис. 2. Микроскопическое исследование стента из группы контроля, извлеченного на 34-е сутки. Инкрустация менее 30% просвета стента соответствует низкой степени выраженности

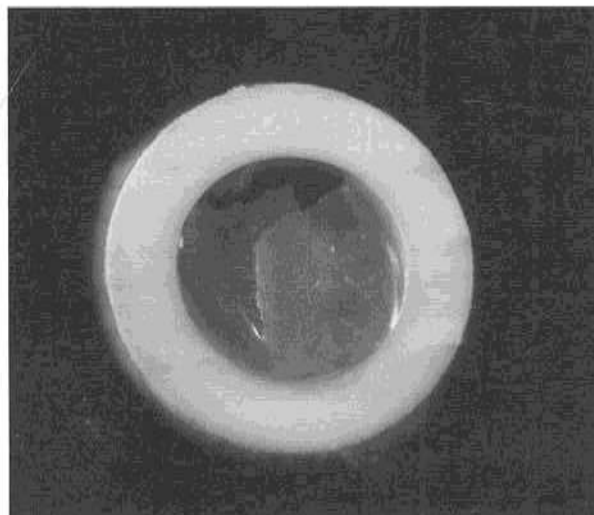


Рис. 4. Микроскопическое исследование стента из группы контроля, извлеченного на 62-е сутки. Инкрустация более 60% просвета стента соответствует высокой степени выраженности

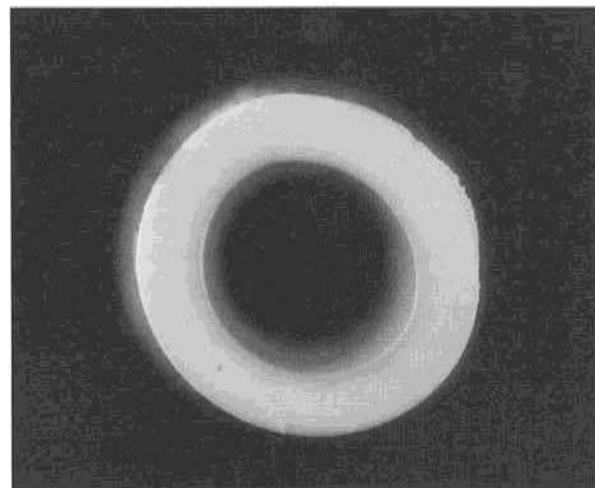


Рис. 3. Микроскопическое исследование стента из основной группы, извлеченного на 60-е сутки. Инкрустация отсутствует

компонентом в 65% конкрементов в основной группе и в 57,1% – в группе сравнения. Мочевая кислота как основной компонент выступала в 7 (35,0%) и 12 (42,9%) случаях соответственно.

При визуальной оценке удаленных стентов у пациентов основной группы через $30 \pm 4,1$ дня инкрустаций выявлено не было. В контрольной группе через $30 \pm 3,5$ дня лишь у одного пациента было отмечено визуальное наличие инкрустации на проксимальном конце стента. При изучении поперечного среза методом световой микроскопии признаки инкрустации обнаружены у 2 пациентов, принимавших Блемарен, и у 3 из контрольной группы (рис. 2). У всех пациентов выраженность инкрустации была низкой (до 30%). Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,421$).

Визуальную оценку и микроскопическое исследование удаленных стентов проводили также на $60 \pm 7,3$ сут. в основной группе и на $60 \pm 6,2$ сут. в группе контроля. При визуальном осмотре стентов в группе пациентов, принимавших Блемарен, литогенные наслоения присутствовали у 1 (5,0%) пациента, а в контрольной группе литогенные наслоения присутствовали у 3 (10,7%) пациентов ($p=0,041$).

Наибольшие различия между основной и контрольной группами по изучаемому признаку получены при микроскопическом исследовании на 60-е сутки. Так, в группе пациентов, не принимавших Блемарен, инкрустация на стентах обнаружена у 12 (48,2%), в то время как в группе пациентов, которые получали Блемарен, этот показатель составил 5 (25,0%) ($p=0,001$) (рис. 3, 4).

Необходимо отметить, что выраженность инкрустации в основной и контрольной группах также различалась. Так, у 10 (83,3%) пациентов, не получавших Блемарен, этот показатель соответствовал средней и высокой выраженности, в то время как в основной группе микроскопические признаки инкрустации стента имелись лишь у 2 (40%) пациентов и выраженность инкрустации у всех пациентов была низкой (менее 30%).

Обсуждение. В проведенном исследовании пропорция инкрустации солями увеличивалась по мере повышения длительности установки стента. Если через 30 дней микроскопические признаки инкрустации были у 3 (10,7%) пациентов, то к 60-му дню их число в контрольной группе увеличилось более чем в 4 раза и составило 42,8% (12 пациентов). Такая же тенденция была отмечена и в основной группе, однако в значимо меньшем количестве. Также у всех пациентов этой группы при микроскопии выраженность инкрустации была низкой (до 30%).

Полученные в ходе исследования результаты схожи с результатами исследования N. Tomeg и соавт., в котором пропорция инкрустированных стентов через 2, 4 и 6 мес. составила 14,3, 42,8 и 75,5% соответственно и основным показанием к стентированию была мочекаменная болезнь [14].

Через 30 дней после установки стента мы не выявили значимой инкрустации ни в основной, ни в контрольной группах. Визуальная инкрустация отмечена лишь у одного пациента. И не было статистически значимых различий между группами.

ARISTO

Каждый имеет право на здоровье

КАМНИ
только там,
где им место!



БЛЕМАРЕН®

для профилактики и растворения камней в почках

из группы щелочных цитратов

Применяется при камнях в почках:

- Уратных
- Оксалатных
- Смешанных*

Индивидуальный подход к дозированию



«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ»[™]
в лечении мочекаменной болезни

* При содержании оксалатов менее 25%.

** Щелочные цитраты входят в стандарт лечения мочекаменной болезни по версии EAU 2022.

БЕСПЛАТНОЕ МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ

BlemaStone®

Помощь в подборе дозы препарата Блемарен®
для растворения камней и профилактики
их повторного образования



Реклама

ООО «Аристо Фарма»: 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, помещение I ком. 29, 29А, 29Б, тел.: 8 800 555 75 75, +7 495 909 00 55
www.aristo-pharma.ru

ПРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Основные изменения по изучаемому признаку были обнаружены через 60 дней после установки стента. При микроскопии среза проксимального конца стента выявлены статистически значимые различия между основной и контрольной группами. У пациентов, не принимавших Блемарен, инкрустация проксимального конца стента встречалась в 2,5 раза чаще по сравнению с основной группой ($p=0,001$). Различалась и выраженность инкрустации. Так, в группе пациентов, получавших Блемарен, все стенты с микроскопическими признаками литогенных наслоений имели низкую выраженность инкрустации (менее 30%). В то время, как в контрольной группе большинство стентов имело среднюю и высокую степень выраженности.

В проведенном исследовании показано, что Блемарен обладает профилактическим эффектом в отношении инкрустации стентов у пациентов с кальций-оксалатными и мочекислыми конкрементами, которым проводилась КУЛТ с установкой стента. Необходимо отметить, что назначение препарата Блемарен не рекомендовано пациентам с уратными камнями, состоящими из урата аммония (аммония гидроурата) и урата кальция, так как ощелачивание мочи у данной категории пациентов приведет к инкрустации катетера-стента и рецидиву камнеобразования.

О высокой эффективности литолиза рентггеннегативных конкрементов мочеточников (87,6%) с использованием Блемарена говорит исследование, проведенное Е. А. Фроловой и соавт. из Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [15]. Авторы показали, что у 78 из 89 (87,6%) пациентов литолиз привел к извлечению пациентов от конкрементов в сроки от 14 до 181 дня, чаще всего лечение осуществлялось в течение 30 сут. Наше исследование расширяет спектр возможного применения препарата Блемарен, так как полученные данные позволяют его использовать в комплексе мер по снижению риска инкрустации мочеточниковых стентов.

Так как исследование выполнялось в одном центре и включило небольшое число пациентов, мы планируем провести аналогичное по дизайну многоцентровое исследование с большой выборкой. Расширенное исследование с большим числом пациентов позволит провести микроскопическое исследование состояния средней и дистальной частей мочеточникового стента для оценки степени выраженности литогенных наслоений. Кроме того, представляет интерес сравнение влияния Блемарена на инкрустацию в зависимости от первичного или рецидивного характера камнеобразования, а также оценка его влияния на химический состав инкрустаций.

Выводы

1. Число инкрустированных стентов у пациентов с кальций-оксалатными и мочекислыми конкрементами, не получавших Блемарен, значительно возрастает через 2 мес.
2. Дренажирование мочевыводящих путей стентом на период более 2 мес. возможно при клинической необходимости с соблюдением мер по снижению риска инкрустации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zimskind P.D., Fetter T.R., Wilkerson J.L. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol.* 1967;97(5):840–844. Doi: 10.1016/S0022-5347(17)63130-6.
2. LeRoy A.J., Williams H.J. Jr, Segura J.W., Patterson D.E., Benson R.C. Jr. Indwelling ureteral stents: percutaneous management of complications. *Radiology.* 1986;158(1):219–22. Doi: 10.1148/radiology.
3. Ahallal Y., Khalilouk A., El Fassi M.J., Farth M.H. Risk factor analysis and

management of ureteral double-j stent complications. *Rev Urol.* 2010 Spring; 12(2-3):e147–151.

4. Polat H., Yücel M.Ö., Utangaç M.M., Benlioglu C., Gök A., Çiftçi A., Kalyenci B., Lök U., Gülaçlı U. Management of Forgotten Ureteral Stents: Relationship Between Indwelling Time and Required Treatment Approaches. *Balkan Med J.* 2017;34(4):301–307. Doi: 10.4274/balkanmedj.2015.1562.
5. Kartal I.G., Baylan B., Gök A., Sagnak A.L., Karakoyunlu N., Çakici M.C., Kaymak S., Karabacak O.R., Topaloglu H., Ersoy H. The Association of Encrustation and Ureteral Stent Indwelling Time in Urolithiasis and KUB Grading System. *Urol J.* 2018;15(6):323–328. Doi: 10.22037/uj.v0i0.4592.
6. Legrand F., Saussez T., Ruffion A., Celia A., Djouhri F., Musi G., Kalakech S., Desriac L., Roumeguère T. Double Loop Ureteral Stent Encrustation According to Indwelling Time: Results of a European Multicentric Study. *J Endourol.* 2021;35(1):84–90. Doi: 10.1089/end.2020.0254.
7. Kawahara T., Ito H., Terao H., Yoshida M., Matsuzaki J. Ureteral stent encrustation, incrustation, and coloring: morbidity related to indwelling times. *J Endourol.* 2012 Feb; 26(2): 178–182. Doi: 10.1089/end.2011.0385.
8. Gleeson M.J., Glueck J.A., Feldman L., Griffith D.P., Noon G.P. Comparative in vitro encrustation studies of biomaterials in human urine. *ASAIO Trans.* 1989;35(3):495–498. Doi: 10.1097/00002480-198907000-00104.
9. Mosayyebi A., Manes C., Carugo D., Somani B.K. Advances in Ureteral Stent Design and Materials. *Curr Urol Rep.* 2018;19(5):35. Doi: 10.1007/s11934-018-0779-y.
10. Tsukanov A.Y., Akhmetov D.S., Blesman A.I., Rogachev E.A. The impact of ureteral stent surface on encrustation and biofilm formation. *Urologia.* 2018;2:40–45. Russian (Цуканов А.Ю., Ахметов Д.С., Блесман А.И., Рогачев Э.А. Влияние поверхности мочеточникового стента на образование инкрустации и биопленки. *Урология.* 2018;2:40–45).
11. Tunney M.M., Keane P.F., Jones D.S., Gorman S.P. Comparative assessment of ureteral stent biomaterial encrustation. *Biomaterials.* 1996;17(15):1541–1546. Doi: 10.1016/0142-9612(96)89780-8.
12. Shabeena K.S., Bhargava R., Manzoor M.A.P., Mujeeburahiman M. Characteristics of bacterial colonization after indwelling double-J ureteral stents for different time duration. *Urol Ann.* 2018;10(1):71–75. Doi: 10.4103/UA.UA_158_17.
13. Sighinolfi M.C., Sighinolfi G.P., Galli E., Miceli S., Ferrari N., Mafferdin A., Bianchi G. Chemical and Mineralogical Analysis of Ureteral Stent Encrustation and Associated Risk Factors. *Urology.* 2015;86(4):703–706. Doi: 10.1016/j.urol.2015.05.015.
14. Tomer N., Garden E., Small A., Palese M. Ureteral Stent Encrustation: Epidemiology, Pathophysiology, Management and Current Technology. *J Urol.* 2021;205(1):68–77. Doi: 10.1097/JU.0000000000001343.
15. Frolova E.A., Tsarichenko D.G., Saenko V.S., Rapoport L.M., Glybochko P.V. Dissolution of uric acid stones in the ureter. *Urologia.* 2022;6:56–60. doi: 10.18565/urology.2022.6.00-00. Russian (Фролова Е.А., Цариченко Д.Г., Саенко В.С., Рапопорт Л.М., Глыбочко П.В. Растворение мочекислых камней мочеточника. *Урология.* 2022;6:56–60. Doi: 10.18565/urology.2022.6.00-00.

Поступила 13.02.2023

Принята в печать 26.03.2023

Received 13.02.2023

Accepted 26.03.2023

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

FEATURES OF ENCRUSTATION OF URETERAL STENTS IN PATIENTS WITH CALCIUM OXALATE AND URINARY ACID STONES

A.A. Pranovich, D.V. Kalinin, N.O. Sultanova,
Yu.A. Stepanova, A.Yu. Borukaev

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center
of Surgery, Moscow, Russia

Corresponding author: A.A. Pranovich — Ph.D. in Biology, Senior
Researcher, Department of Short-term Medical Care, A.V. Vishnevsky
National Medical Research Center of Surgery; Moscow, Russia;
e-mail: alex.pr76@mail.ru

Introduction. Stent encrustation is one of the most difficult problems that can lead to difficulties in stent removal, while ureteral obstruction can lead to renal failure. Despite the search for various preventive measures, it still remains unresolved.

Aim. To study the effect of Blemaren on stent encrustation in patients with calcium-containing and uric acid stones after ureteroscopy with lithotripsy.

Materials and methods. A total of 60 patients with ureteral stones who underwent ureteroscopy with lithotripsy in A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery from January to August 2022, were included in the study. In all cases ureteral stents 6 Ch were placed at the end of the procedure. Patients with uric acid and calcium oxalate stones ($n=48$) were randomized into two groups: in the main group ($n=20$), they were prescribed Blemaren up to the stent removal. In the control group ($n=28$), patients did not receive additional therapy. To determine the severity of encrustation, we used our own classification, where the percentage of lithogenic deposits relative to the lumen of the stent was calculated. Visual assessment and microscopic examination of the removed stents were performed on days 30 ± 4.1 and 60 ± 7.3 .

Results. In patients of both groups, the severity of encrustation on the 30th day after stent placement was low (up to 30%). There were no significant differences between the groups ($p=0.421$). The main changes were detected 60 days after stent placement. Microscopic study revealed significant differences between two groups. In patients who did not receive Blemaren, microscopic signs of encrustation of the proximal curl of the stent occurred 2.5 times more often than in the main group ($p=0.001$).

Conclusions. 1. The number of encrusted stents in patients with calcium oxalate and uric acid stones who did not receive Blemaren significantly increases after two months.

2. Upper urinary tract drainage with a stent for a period of more than 2 months is possible if clinically necessary, however, preventive measures to reduce the risk of encrustation should be applied.

Key words: *ureteral stent, ureteral stone, uric acid calculi, calcium oxalate stone, Blemaren, stent encrustation*

For citation: Pranovich A.A., Kalinin D.V., Sultanova N.O., Stepanova Yu.A., Borukaev A.Yu. Features of encrustation of ureteral stents in patients with calcium oxalate and urinary acid stones. Urologiya. 2023;2:26–31

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.26-31>

Информация об авторах:

Пранович А.А. — к.б.н., старший научный сотрудник отделения краткосрочной хирургической помощи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии

им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Москва, Россия; e-mail: alex.pr76@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6034-9269

Калинин Д.В. — к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: kalinin@ixv.ru, ORCID: 0000-00001-6247-9481

Султанова Н.О. — к.м.н., заведующая отделением краткосрочной хирургической помощи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: naida.sultanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2016-8789

Степанова Ю.А. — д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: stepanovua@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2348-4963

Борукаев Андемиркан Юриевич — ординатор ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: antik.bor98@gmail.com, ORCID 0009-0008-6626-761X

Author information:

Pranovich A.A. — Ph.D. in Biology, Senior Researcher, Department of Short-term Medical Care, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Moscow, Russia; e-mail: alex.pr76@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6034-9269

Kalinin D.V. — Ph.D., Head of Pathological Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia; e-mail: kalinin@ixv.ru ORCID: 0000-00001-6247-9481.

Sultanova N.O. — Ph.D., Head of Department of Short-term Medical Care, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Moscow, Russia; e-mail: naida.sultanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2016-8789

Stepanova Y.A. — Ph.D., MD, Prof., Scientific Secretary of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia, e-mail: stepanovua@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2348-4963.

Borukaev A.Y. — resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia; e-mail: antik.bor98@gmail.com, ORCID 0009-0008-6626-761X

М. И. Коган¹, Н. Э. Авадиева², Л. С. Геворкян³, Ю. А. Логинов⁴, А. М. Метелкин⁵,
А. А. Митин⁶, А. А. Патрикеев⁷

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА АНДРОГЕЛЬ® У МУЖЧИН С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЭНДОГЕННОГО ТЕСТОСТЕРОНА И СИМПТОМАМИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ («ПОТОК»)

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

² Клинико-диагностический центр «Да Винчи», Ростов-на-Дону, Россия; ³ Медицинский центр «Альфа», Анапа, Россия;

⁴ Медицинский центр «Уромед», Смоленск, Россия; ⁵ Городская клиническая поликлиника, Пермь, Россия;

⁶ Медицинский центр «Национальный диагностический центр», Щелково, Россия;

⁷ Клиника мужского здоровья, Челябинск, Россия

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

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения препарата Андрогель® у мужчин с недостаточностью эндогенного тестостерона и симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. В многоцентровое проспективное сравнительное исследование «ПОТОК» были включены 500 пациентов старше 50 лет с лабораторно подтвержденной недостаточностью эндогенного тестостерона (утренняя концентрация общего тестостерона <12,1 нмоль/л) и симптомами нижних мочевыводящих путей (8–19 баллов по шкале IPSS) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Набор и наблюдение за пациентами производились в 2022 г. в 40 клиниках России. В зависимости от получаемой терапии все пациенты были распределены на две группы. Решение врача о назначении пациенту того или иного препарата (согласно утвержденным инструкциям по медицинскому применению), а также о тактике дальнейшего наблюдения и лечения принималось до включения пациента в исследование и независимо от него. Пациенты первой группы (250 мужчин) получали терапию альфа-адреноблокаторами и препаратом Андрогель®, пациенты второй группы (250 мужчин) — альфа-адреноблокаторами без тестостерон-заместительной терапии. Наблюдение за пациентами в рамках исследования продолжалось в течение 6 мес. Эффективность проводимой терапии оценивалась в динамике через 3 и 6 мес. по международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS), симптомам андрогенного дефицита (оцененных по шкалам AMS и IIEF-5), показателям урофлоуметрии (максимальная скорость потока мочи, суммарный объем мочеиспускания), УЗИ мочевого пузыря (с целью определения объема остаточной мочи), объему предстательной железы по данным УЗИ. Безопасность оценивалась по общему количеству нежелательных явлений у пациентов, стратифицированных по тяжести и частоте. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты. По первичному критерию оценки эффективности (оценка по шкале IPSS) были выявлены значимые различия между группами 1 и 2 через 3 мес. (11 и 12 баллов; $p=0,009$) и 6 мес. терапии (9 и 11 баллов; $p<0,001$). Также были выявлены значимые различия выраженности симптомов андрогенного дефицита через 3 и 6 мес. терапии по шкале AMS 35 и 38 баллов ($p<0,001$), 28 и 36 баллов ($p<0,001$); по шкале IIEF-5 по всем изучаемым доменам (эректильная и оргазмическая функции, либидо, удовлетворение половым актом и общее удовлетворение) в пользу большей эффективности терапии группы 1 ($p<0,001$). Через 6 мес. лечения также были выявлены различия: в показателях урофлоуметрии — максимальная скорость потока мочи составила 16 мл/с в группе 1 и 15,2 мл/с в группе 2 ($p=0,004$); объем остаточной мочи составил 10 мл в группе 1 и 15,5 мл в группе 2 ($p=0,001$); объем предстательной железы в группе 1 через 6 мес. лечения был значимо меньше (39,5 см³) по сравнению с группой 2 (43,3 см³), $p=0,002$. За время исследования выявлено 18 НЯ легкой степени, 2 НЯ средней степени и 1 НЯ тяжелой степени без значимых различий между группами ($p>0,05$).

Заключение. Результаты исследования «ПОТОК» показали большую эффективность и сопоставимую безопасность комплексной терапии СНМП при ДГПЖ у мужчин с недостаточностью эндогенного тестостерона альфа-адреноблокаторами и препаратом Андрогель® по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокаторами в рутинной клинической практике. Восстановление сувороточных концентраций тестостерона до нормальных значений у пациентов с возрастным гипогонадизмом благоприятным образом отражается на динамике течения СНМП и потенцирует эффект стандартной терапии альфа-адреноблокаторами.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), недостаточность эндогенного тестостерона, Андрогель

Для цитирования: Коган М.И., Авадиева Н.Э., Геворкян Л.С., Логинов Ю.А., Метелкин А.М., Митин А.А., Патрикеев А.А. Результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования препарата Андрогель® у мужчин с недостаточностью эндогенного тестостерона и симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы («ПОТОК»). Урология. 2023;2:32–40
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.32-40>

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) часто встречаются в мужской популяции, особенно в пожилом возрасте [1, 2]. При этом доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является частой причиной развития СНМП у данной категории пациентов [3, 4]. Важно отметить, что степень выраженности СНМП не всегда связана только с ДГПЖ и не всегда коррелирует с объемом предстательной железы [5–7].

На основе современных эпидемиологических данных известно, что примерно у 25% мужчин в популяции развивается ДГПЖ/СНМП [8]. По данным О. И. Аполихина и соавт., в России более 13 млн мужчин могут страдать данным заболеванием [9]. Распространенность СНМП зависит от возраста мужчин: от 14% в 40–49 лет до 40–60% и более в 60–69 лет и позднее [10]. Актуальность данной проблемы подчеркивается значительными темпами старения населения, что характерно как для стран Европы и Америки, так и для России [11]. Следовательно, в ближайшем будущем ожидается увеличение количества пациентов в популяции, страдающих ДГПЖ/СНМП, что делает эту тему еще более важной.

Актуальные научные данные об изучении ДГПЖ основываются на всесторонних фундаментальных исследованиях. В результате ряда проведенных исследований была сформирована концепция Isaacs и Coffey, согласно которой по мере взросления мужчины ДГПЖ в своем развитии проходит последовательные стадии микро- и макроскопических изменений, которые впоследствии переходят в стадию клинических проявлений [11, 12]. Данные многочисленных исследований показывают, что патофизиологический процесс формирования ДГПЖ является многофакторным, при этом одна из главных причин заболевания — изменения гормонального фона у мужчин в процессе старения [13, 14].

Возможности современной медикаментозной терапии СНМП включают альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, значительно реже — агонисты бета-3-адренорецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов [15, 16]. Согласно данным канадского эпидемиологического исследования [17], препараты группы альфа-адреноблокаторов назначаются чаще всего (70%), ингибиторы 5 альфа-редуктазы — в 27% случаев, фитотерапия — в 2%, а М-холиноблокаторы только в 3% случаев медикаментозной терапии. При этом монотерапия используется намного чаще, чем терапия препаратами из нескольких фармакологических групп (88 и 12% соответственно, $p < 0,001$). В европейских странах монотерапия альфа-адреноблокаторами, по данным различных исследований, применяется у 60–90% больных, а ингибиторы 5 альфа-редуктазы — у 10–15% пациентов [18].

Как уже было отмечено, относительный риск появления СНМП при ДГПЖ возрастает прямо пропорционально возрасту мужчины, что также связано с угасанием эндокринной функции и развитием состояния дефицита эндогенного тестостерона (возрастного гипогонадизма) в процессе старения, что в свою очередь требует соответствующей и своевременной медикаментозной коррекции. В результате проведения ряда пилотных исследований было показано, что тестостерон-заместительная терапия положительно влияет на выраженность и течение СНМП у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом [19–23]. Данные демонстрировали сильную отрицательную корреляционную связь между уровнями сывороточного тестостерона (свободного и биодоступного) и выраженностью простатических симптомов, оцененных по международной шкале IPSS (International Prostate Symptom Score). На этой

основе и была выдвинута гипотеза о влиянии сывороточного уровня тестостерона на развитие и выраженность СНМП. Данное влияние тестостерона и его метаболитов патофизиологически можно объяснить их действием на альфа-адренорецепторы, фосфодиэстеразу-5 (ФДЭ-5), систему Rho-киназы и эндотелин, а также синтазу оксида азота (NO-синтазу), эффекты которых, в свою очередь, являются андроген-зависимыми [24].

Синтаза оксида азота (NO-синтаза) подробно изучена у мужчин, и доказано ее наличие в нижних отделах мочевыводящих путей. Кроме того, ряд исследований показал, что ее активность является наибольшей в простатическом сегменте уретры, в шейке мочевого пузыря и меньшей — в детрузоре [19, 20]. Вероятно, что оксид азота может являться одним из важнейших триггеров в расширении шейки мочевого пузыря при акте мочеиспускания [11]. Половая и мочевыделительная системы мужчины взаимосвязаны эмбрионально и анатомически. Тестостерон координирует активность синтазы оксида азота в кавернозной ткани, регулируя механизм эрекции путем влияния на синтазу оксида азота и фосфодиэстеразу-5, а его действие на ткани нижних мочевыводящих путей можно объяснить подобным образом в связи с наличием таких же ферментов и рецепторов к андрогенам в данных структурах [19, 20, 24].

В случае же эндогенного дефицита тестостерона необходимо проведение заместительной гормональной терапии для его восполнения до средненормальных значений, что в настоящее время считается обоснованной формой терапии возрастного гипогонадизма и, следовательно, лечением и профилактикой связанных с этим состояний и заболеваний [11, 23, 25, 26]. Таким образом, применение препаратов экзогенного тестостерона является обоснованным в случае недостаточности эндогенного тестостерона у пациентов с СНМП при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Настоящее наблюдательное исследование было проведено для получения дополнительных данных об эффективности и безопасности применения препарата Андрогель®, геля для наружного применения (Безен Хелскеа СА, Бельгия), у мужчин с недостаточностью эндогенного тестостерона и СНМП при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое проспективное сравнительное неинтервенционное исследование «ПОТОК», посвященное анализу данных наблюдений за пациентами старше 50 лет с лабораторно подтвержденной недостаточностью эндогенного тестостерона (утренняя концентрация общего тестостерона $< 12,1$ нмоль/л) и СНМП (8–19 баллов по шкале IPSS) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы в рутинной клинической практике. Условием для проведения данного исследования являлось одобрение Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола № 2 от 17.02.2022). Все процедуры в рамках исследования выполнялись в точном соответствии с протоколом и являлись рутинными, т.е. выполняемыми в ежедневной рутинной клинической практике лечебных учреждений, принимавших участие в исследовании, что определило наблюдательный (неинтервенционный) характер исследования.

С февраля по июнь 2022 г. в 40 профильных клиниках России в исследование были включены 500 пациентов в возрасте старше 50 лет. В зависимости от получаемой терапии все пациенты были распределены на две группы. Решение врача о назначении пациенту того или иного препарата (согласно утвержденным инструкциям по меди-

цинскому применению), а также о тактике дальнейшего наблюдения и лечения принималось до включения пациента в исследование и независимо от него. Пациенты первой группы (250 мужчин) получали терапию альфа-адреноблокаторами и препаратом Андрогель®, пациенты второй группы (250 мужчин) – альфа-адреноблокаторами без тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ). Набор пациентов в исследование велся в медицинских центрах в соответствии с утвержденными протоколом критериями включения и невключения.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Мужчины старше 50 лет с лабораторно подтвержденной недостаточностью эндогенного тестостерона (утренняя концентрация общего тестостерона $<12,1$ нмоль/л);
- Наличие симптомов нижних мочевыводящих путей (8–19 баллов по шкале IPSS) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (объем предстательной железы > 25 см³);
- Сохранение сексуальной активности или желание ее восстановления;
- Решение врача о назначении препаратов α -адреноблокатора или α -адреноблокатора+Андрогель® до момента включения пациента в исследование;
- Желание и способность пациента подписать и датировать письменное информированное согласие об участии в исследовании до включения в исследование.

Критерии исключения пациентов:

- Рак простаты, оперативные вмешательства в период проведения исследования;
- Появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие пациента в исследовании;
- Нарушение протокола исследования, ошибочное включение пациента, не соответствующего критериям включения и/или соответствующего критериям невключения;
- Отказ пациента от участия в исследовании;
- Нежелательное явление (НЯ), требующее отмены исследуемого препарата.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Противопоказания к применению препаратов α -адреноблокаторов и/или Андрогель® в соответствии с инструкцией по применению препарата;
- Наличие показаний к оперативному лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы;
- Инфекции нижних мочевыводящих путей;
- Неврологические заболевания, сопровождающиеся СНМП;
- Пациенты, ранее включенные в данное исследование, но выбывшие по какой-либо причине;
- Прием α -адреноблокаторов менее чем за 1 мес. и/или андрогенных препаратов менее чем за 6 мес. до включения в исследование;
- Любые клинические состояния, которые, по мнению врача-исследователя, противостоят критериям включения, могут стать причиной досрочного прекращения участия пациента в исследовании или затруднят трактовку результатов последнего.

Медицинское наблюдение за пациентами в рамках исследования проводили в течение 6 мес. Визит включения пациента в исследование осуществлялся в любой день, который в соответствии с рутинной клинической практикой центра был оптимален для оценки состояния пациента и последующего назначения соответствующей терапии. После принятия решения о назначении препаратов аль-

фа-адреноблокаторов и препарата Андрогель® или альфа-адреноблокаторов без тестостерон-заместительной терапии врач предлагал пациенту принять участие в исследовании, подписав информированное согласие. После оценки соответствия критериям включения и невключения пациенту проводили все необходимые процедуры в соответствии с протоколом исследования и пациент начинал принимать назначенную терапию. Доза назначенных альфа-адреноблокаторов и их выбор определялись врачом в индивидуальном порядке в соответствии с рутинной клинической практикой, медицинскими стандартами и утвержденными инструкциями по медицинскому применению препаратов. Визиты последующего наблюдения – визит 2 и визит 3 – проводили через 3 и 6 мес. терапии. После прохождения визита 3 пациент завершал участие в исследовании и далее наблюдался врачом в соответствии с принятыми медицинскими стандартами.

В рамках включения больного в исследование и проводимых визитов выполняли следующие процедуры: сбор демографических и антропометрических данных, значимого медицинского анамнеза; физикальное обследование; оценка утренней концентрации общего тестостерона и общего простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови, уровня СНМП по шкале IPSS, симптомов андрогенного дефицита по шкалам AMS и симптомов дисфункции по шкале IIEF; ультразвуковое исследование предстательной железы; урофлоуметрия (оценка максимальной скорости потока мочи, суммарного объема мочеиспускания); УЗИ мочевого пузыря через <15 мин после окончания урофлоуметрии (с целью определения объема остаточной мочи); оценка сопутствующей терапии и нежелательных явлений.

Главным критерием оценки эффективности (первичная конечная точка) проводимой терапии являлась выраженность СНМП по международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS) через 3 и 6 мес. лечения. Вторичные критерии оценки эффективности (в динамике лечения через 3 и 6 мес.): изменение симптомов по шкалам AMS и IIEF, показатели урофлоуметрии, объем предстательной железы и остаточной мочи по данным УЗИ. Безопасность оценивалась по общему количеству у пациентов нежелательных явлений, стратифицированных по тяжести и частоте.

Анализ полученных данных имел исследовательский и описательный характер, проводился с использованием релевантных методов статистики (параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез с учетом типа и характера изучаемых переменных) в программе IBM SPSS Statistics 26.0. При тестировании гипотез (оценке имеющихся различий между группами) применялся двусторонний 5%-ный уровень значимости.

Результаты и обсуждение. Исследуемые группы пациентов изначально оказались неоднородными по ряду антропометрических, демографических и анамнестических данных (табл. 1). На момент включения в исследование средние показатели массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер значимо преобладали в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p<0,05$). Однако в процессе проводимого лечения была выявлена динамика в уменьшении этих показателей в группе 1 через 3 и 6 мес. терапии, что фактически привело к выравниванию средних значений переменных между группами пациентов на визитах 2 и 3 до отсутствия статистических различий между ними ($p>0,05$). Анализ анамнеза ДГПЖ у пациентов показал преобладание

длительности ДГПЖ/СНМП у пациентов, распределенных в группу 1 – 19 [4–47] мес. – по сравнению с 11 [2–35,5] мес. в группе 2; $p < 0,05$. По показателям возраста, роста, СНМП, применяемым препаратам альфа-адреноблокаторов и ряду сопутствовавших заболеваний исследуемые группы пациентов значимо не различались между собой ($p > 0,05$).

На момент начала исследования средние сывороточные концентрации общего тестостерона были значимо меньшими в группе 1 по сравнению с группой 2: 9,13 и 9,80 нмоль/л соответственно; $p < 0,001$ (см. рисунок). Однако в динамике проводимой терапии данный показатель продемонстрировал значительный рост в группе 1 и превзошел аналогичный показатель в группе 2 через 3 мес. (13,6 и 10,10 нмоль/л; $p < 0,001$) и 6 мес. (16,0 и 10,10 нмоль/л; $p < 0,001$) проводимого лечения, что безусловно связано с действием препарата Андрогель® в терапии пациентов группы 1. Концентрация тестостерона в группе 2 в динамике наблюдения достоверно не изменялась.

Анализ показателя простатспецифического антигена (ПСА) выявил отсутствие значимых различий между груп-

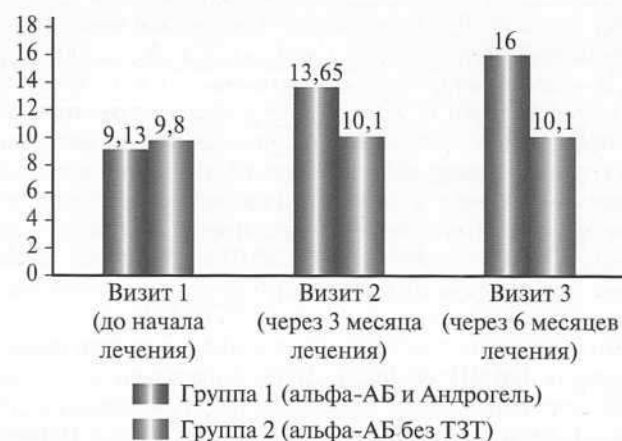


Рисунок. Средние сывороточные концентрации общего тестостерона в динамике проводимого лечения (нмоль/л)

Таблица 1
Антропометрические, демографические и анамнестические характеристики пациентов

Показатель	Группа 1, n=250 (альфа-АБ и Андрогель)	Группа 2, n=250 (альфа-АБ без ТЗТ)	p
Возраст (годы)*	60 [55–66]	60 [55; 66]	0,978 ¹
Рост (см)*	176 [174; 180]	177 [172; 180]	0,849 ¹
Масса тела (кг)*	Визит 1: 96 [87; 102] Визит 2: 93,75 [85,4; 99] Визит 3: 91,15 [85; 97]	Визит 1: 92 [85; 99] Визит 2: 92 [84; 98] Визит 3: 92 [84,6; 98,5]	0,001 ¹ 0,124 ¹ 0,798 ¹
ИМТ (кг/м²)*	Визит 1: 30,45 [27,78–33,24] Визит 2: 29,98 [27,23–32,37] Визит 3: 29,33 [26,85–31,52]	Визит 1: 29,11 [26,81–31,71] Визит 2: 29,02 [26,57–31,56] Визит 3: 29,01 [26,83–31,64]	0,001 ¹ 0,046 ¹ 0,922 ¹
Окружность талии (см)*	Визит 1: 103 [96–110] Визит 2: 100 [95–107] Визит 3: 98 [94–104]	Визит 1: 100 [95–106] Визит 2: 100 [95–106] Визит 3: 100 [94–106]	0,002 ¹ 0,501 ¹ 0,069 ¹
Окружность бедер (см)*	Визит 1: 100 [92–110] Визит 2: 99 [92–108] Визит 3: 98 [91–105]	Визит 1: 98 [90–105] Визит 2: 98 [90–105] Визит 3: 98 [90–105]	0,027 ¹ 0,195 ¹ 0,969 ¹
Анамнез заболевания			
Длительность ДГПЖ (мес.)*	19 [4–47]	11 [2–35,5]	0,023 ¹
Длительность СНМП (мес.)*	18 [6–40,5]	14 [4–39]	0,152 ¹
Применяемые альфа-адреноблокаторы (МНН)**			
Алфузозин	8,8%	11,6%	0,517 ²
Доксазозин	0,4%	1,2%	
Силодозин	13,6%	12%	
Тамсулозин	77,2%	75,2%	
Сопутствующие заболевания**			
Артериальная гипертензия	31,6%	23,6%	0,045 ²
Атеросклероз	0,8%	0,8%	1,000 ³
Гастрит и гастродуоденит	0,8%	2,8%	0,176 ³
Язвенная болезнь желудка	0,8%	0,4%	1,000 ³
Жировой гепатоз	0,8%	1,2%	1,000 ³
ИБС	1,6%	2,8%	0,360 ²
Мочекаменная болезнь	1,6%	1,2%	1,000 ³
Инсулинорезистентность	0,8%	2,0%	0,450 ³
Подагра	0,4%	1,2%	0,623 ³
Сахарный диабет	13,2%	8,0%	0,059 ²
Дислипидемия	2,4%	0,8%	0,285 ³

* Ме [Q1–Q3].

** % пациентов от популяции исследуемой группы.

¹ U критерий Манна–Уитни для независимых выборок.

² Критерий хи-квадрат Пирсона.

³ Точный критерий Фишера.

пами 1 и 2 как на момент начала исследования 1,90 [1,26–2,80] и 1,96 [1,20–2,80] нг/мл ($p=0,373$), так и в динамике проводимой терапии: через 3 мес. – 1,90 [1,40–2,50] и 1,90 [1,21–2,55] нг/мл ($p=0,968$), через 6 мес. – 1,85 [1,40–2,40] и 1,90 [1,40–2,70] нг/мл ($p=0,363$) в исследуемых группах соответственно. Следовательно, на основании полученных данных можно сделать вывод об отсутствии влияния (высоком профиле безопасности) краткосрочной тестостерон-заместительной терапии препаратом Андрогель® на показатель ПСА у пациентов с СНМП и ДГПЖ, что также согласуется с выводами ранее опубликованного мета-анализа [27].

По первичному критерию оценки эффективности (выраженность СНМП по шкале IPSS) изначально исследуемые группы пациентов достоверно не различались (по 15 [13–17] баллов в каждой группе, $p=0,256$), табл. 2. Однако в динамике проводимого лечения были выявлены значимые различия в группах 1 и 2 через 3 мес. – 11 [8–13] и 12 [9–15] баллов, $p=0,009$, и через 6 мес. терапии – 9 [7–11] и 11 [7–14] баллов соответственно, $p<0,001$.

Средние значения индекса качества жизни: на визите 1 и 2 – без значимых различий между группами ($p>0,05$), тогда как на визите 3 данный показатель определялся как значительно меньший в группе 1 по сравнению с группой 2: 2 [1–3] и 3 [2–3] балла соответственно ($p<0,001$). Данные анализа первичной конечной точки исследования свидетельствуют о значимо большей эффективности терапии СНМП при ДГПЖ альфа-адреноблокаторами и препаратом Андрогель® по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокаторами.

Эти данные согласуются с ранее обсуждаемыми гипотезами о возможностях ТЗТ способствовать облегчению СНМП у пациентов с гипогонадизмом и ДГПЖ [28–31].

По степени выраженности симптомов андрогенного дефицита, оцененной по шкале возрастных симптомов андрогенного дефицита мужчины (Aging Male Screening, AMS), на момент начала исследования пациенты 1 и 2 групп не различались: 41 [36–48] и 41 [33–48] балл соответственно ($p>0,05$), табл. 2. Однако данные показатели продемонстрировали более значимое снижение в группе 1 по сравнению с группой 2 в динамике проводимой терапии через 3 мес. (35 [28–39] и 38 [31–46] баллов, $p<0,001$) и 6 мес. (28 [24–35] и 36 [30–45], $p<0,001$). Результаты говорят в пользу большей эффективности комплексной терапии СНМП при ДГПЖ с включением ТЗТ препаратом Андрогель®.

Анализ международного индекса эректильной функции (шкала МИЭФ, IIEF) показал, что на момент начала применения назначенной терапии группа 1 либо была сопоставимой с группой 2 (по доменам «оргазмическая функция», «удовлетворение половым актом»; $p>0,05$), либо показатели группы 1 демонстрировали значимо более низкие значения по сравнению с группой 2 (по доменам «эректильная функция», «сексуальное желание (либидо)», «общее удовлетворение»; $p<0,05$), табл. 2. Изучение данных показателей в динамике терапии выявило, что группа 1 превосходила группу 2 по всем изучаемым доменам международного индекса эректильной функции через 3 и 6 мес. лечения. Следовательно, полученные данные шкалы МИЭФ, группа пациентов, получавших препарат Андрогель® в комплекс-

Параметры оценки эффективности проводимой терапии

Т а б л и ц а 2

Показатель	Группа 1, n=250 (альфа-АБ и Андрогель)	Группа 2, n=250 (альфа-АБ без ТЗТ)	p
Международная шкала оценки простатических симптомов International Prostate Symptom Score (IPSS)			
Общий балл*	Визит 1	15 [13–17]	0,256 ¹
	Визит 2	11 [8–13]	0,009 ¹
	Визит 3	9 [7–11]	0,001 ¹
Индекс качества жизни*	Визит 1	4 [3–4]	0,155 ¹
	Визит 2	3 [2–3]	0,513 ¹
	Визит 3	2 [1–3]	0,001 ¹
Шкала возрастных симптомов андрогенного дефицита мужчины Aging Male Screening (AMS)			
Общий балл*	Визит 1	41 [36–48]	0,204 ¹
	Визит 2	35 [28–39]	0,001 ¹
	Визит 3	28 [24–35]	0,001 ¹
Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) The international index of erectile function (IIEF)			
Эректильная функция*	Визит 1	16 [12–20]	0,021 ¹
	Визит 2	20 [15–23]	0,012 ¹
	Визит 3	22 [16–25]	0,001 ¹
Оргазмическая функция*	Визит 1	6 [4–8]	0,049 ¹
	Визит 2	7 [5–8]	0,001 ¹
	Визит 3	8 [6–9]	0,001 ¹
Сексуальное желание (либидо)*	Визит 1	5 [4–6]	0,006 ¹
	Визит 2	7 [6–8]	0,001 ¹
	Визит 3	8 [6–9]	0,001 ¹
Удовлетворение половым актом*	Визит 1	7 [5–9]	0,341 ¹
	Визит 2	9 [7–11]	0,001 ¹
	Визит 3	10 [8–12]	0,001 ¹
Общее удовлетворение*	Визит 1	4 [4–6]	0,009 ¹
	Визит 2	6 [5–8]	0,001 ¹
	Визит 3	8 [6–9]	0,001 ¹

* Me [Q1–Q3].

¹ U критерий Манна–Уитни для независимых выборок.

Таблица 3

Показатели урофлоуметрии и ультразвукового исследования (УЗИ)

Показатель	Группа 1, n=250 (альфа-АБ и Андрогель)	Группа 2, n=250 (альфа-АБ без ТЗТ)	p
Показатели урофлоуметрии			
Максимальная объемная скорость потока мочи (мл/с)*	Визит 1	12 [10–14,5]	0,917 ¹
	Визит 2	15 [13–18]	0,565 ¹
	Визит 3	16 [14,9–20]	0,004 ¹
Объем выделенной мочи (мл)*	Визит 1	249 [200–300]	0,612 ¹
	Визит 2	258 [220–300]	0,418 ¹
	Визит 3	280 [225–310]	0,059 ¹
Показатели УЗИ мочевого пузыря (объем остаточной мочи)			
Объем остаточной мочи (мл)*	Визит 1	37,5 [20,5–50,0]	0,572 ¹
	Визит 2	20,0 [9,5–30,0]	0,143 ¹
	Визит 3	10,0 [0,0–20,0]	0,001 ¹
УЗИ предстательной железы			
Объем предстательной железы (см³)*	Визит 1	43,9 [35,0–54,5]	0,169 ¹
	Визит 3	39,5 [32,5–48,0]	0,002 ¹

* Me [Q1–Q3].

¹ U критерий Манна–Уитни для независимых выборок.

ной терапии СНМП, показали преимущество перед монотерапией альфа-адреноблокаторами в плане улучшения сексуальной функции.

Изучение показателей урофлоуметрии и УЗИ (максимальная скорость потока мочи, объем выделенной и остаточной мочи) показали отсутствие значимых различий между исследуемыми группами на момент начала исследования ($p>0,05$), табл. 3. Через 6 мес. терапии в группе 1 было выявлено большее значение максимальной скорости потока мочи и меньший объем остаточной мочи по сравнению с аналогичными показателями группы 2: 16 [14,9–20] и 15,2 [13–18] мл/с ($p=0,004$), 10,0 [0,0–20,0] и 15,5 [5,0–30,0] мл ($p=0,004$).

Объем предстательной железы, оцененный при проведении УЗИ, составил 43,9 [35,0–54,5] и 44,4 [37,0–56,0] см³ в группах 1 и 2 на момент начала применения исследуемой терапии, $p>0,05$. Через 6 мес. лечения данный показатель значительно уменьшился в группе пациентов 1, получавшей ТЗТ в комплексе с альфа-адреноблокаторами, по сравнению с группой 2 – 39,5 [32,5–48,0] и 43,3 [36,1–54,0] см³ соответственно, $p=0,002$.

Вопрос о связи между уровнем тестостерона и объемом предстательной железы длительное время оставался дискуссионным. Однако результаты недавних исследований продемонстрировали обратную корреляцию между этими показателями – коррекция возрастного гипогонадизма препаратами ТЗТ и достижение адекватного уровня тестостерона могут способствовать уменьшению вос-

палительной реакции в простате и ее объема, а также снизить риск прогрессирования ДГПЖ [32]. Результаты, полученные в ходе текущего исследования, соотносятся с международными данными, что говорит о целесообразности применения препарата Андрогель® в популяции пациентов с недостаточностью эндогенного тестостерона и СНМП при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

За время исследования было выявлено 18 НЯ легкой степени, 2 НЯ средней и 1 НЯ тяжелой степеней без значимых различий между группами ($p>0,05$), табл. 4. Все выявленные НЯ были ожидаемыми, описанными в действующих инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Гипогонадизм и ДГПЖ/СНМП считаются логичным и многоэтапным проявлением процесса старения у мужчин. Однако в связи с неблагоприятным влиянием данных состояний на качество жизни пациентов и их соматического здоровья изучению этого вопроса уделяется особое внимание. Этой теме посвящено множество отечественных и зарубежных работ, с которыми согласуются результаты нашего исследования «ПОТОК» [33–36]. Очевидным является тот факт, что ДГПЖ и связанные с ней СНМП представляют собой клинические состояния, часто наблюдаемые у пациентов с гипогонадизмом [33]. Хотя сильная корреляционная связь этих состояний на данный момент не вызывает сомнений, но патогенетические механизмы, лежащие в ее основе, по-прежнему являются не до конца

Таблица 4

Степень тяжести нежелательных явлений и их связь с приемом препарата

Показатель	Группа 1, n=250 (альфа-АБ и Андрогель)	Группа 2, n=250 (альфа-АБ без ТЗТ)	p
Степень тяжести НЯ			
Степень тяжести НЯ	Легкая	4	0,579 ¹
	Средняя	1	
	Тяжелая	0	
Связь НЯ с приемом препарата	Определенная	0	0,594 ¹
	Вероятная	1	
	Возможная	1	
	Сомнительная	2	
	Не классифицируется	1	

¹ Критерий хи-квадрат Пирсона.

понятными и изученными [34], что требует дальнейшего всестороннего исследования.

На данном этапе изучения проблемы гипогонадизма является очевидным, что восстановление сывороточных концентраций тестостерона препаратами ТЗТ до средне-нормальных значений у пациентов с ДГПЖ/СНМП демонстрирует значимую клиническую эффективность, оцениваемую по ряду валидированных шкал (IPSS, AMS, IIEF) и по показателям урофлоуметрии (максимальная объемная скорость и объем остаточной мочи) [33, 35, 36]. При этом влияние тестостерона на предстательную железу по-прежнему служит предметом дискуссий: в нашем исследовании было показано, что в динамике проводимой терапии с препаратом Андрогель наблюдается значимое уменьшение среднего объема предстательной железы, тогда как в ранее проведенном исследовании А. А. Камалова и др. [33] было показано увеличение этого параметра при одинаковой продолжительности проводимой терапии. Однако с учетом того, что достоверная связь интенсивности роста предстательной железы и концентрации тестостерона была не доказана большим числом ранее проведенных исследований, этот вопрос по-прежнему остается открытым. При этом уровень простатического специфического антигена (ПСА) не изменялся в динамике проводимой ТЗТ как в рамках нашего, так в ряде других ранее проведенных исследований [35, 36]. С учетом этих данных с уверенностью можно говорить о безопасности применяемой ТЗТ препаратом Андрогель у пациентов с гипогонадизмом и ДГПЖ/СНМП.

Актуальным остается вопрос относительно продолжительности ТЗТ: требуется ли ее курсовая или пожизненная схема применения? На основании результатов нашей работы является очевидным, что необходимо как минимум достаточно продолжительное время (не менее 6 мес.) до появления значимых результатов эффективности терапии, оцениваемых по параметрам качества мочеиспускания пациентов. Ряд ранее опубликованных работ сообщает, что последующая отмена ТЗТ приводит к откату (ухудшению) достигнутого состояния до первоначальных значений, при этом возобновление терапии вновь способствует улучшению [36]. Следовательно, есть основания считать о необходимости длительного или, вероятно, пожизненного применения тестостерон заместительной терапии в случае возрастного гипогонадизма и ДГПЖ/СНМП, что требует дальнейшего изучения этого вопроса в более масштабных и продолжительных эпидемиологических исследованиях.

Заключение. Результаты исследования «ПОТОК» показали большую эффективность и сопоставимую безопасность комплексной терапии СНМП при ДГПЖ у мужчин с недостаточностью эндогенного тестостерона альфа-адреноблокаторами и препаратом Андрогель® по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокаторами в рутинной клинической практике. Восстановление сывороточных концентраций тестостерона до нормальных значений у пациентов с возрастным гипогонадизмом благоприятным образом отразилось как на динамике течения СНМП, так и на потенцировании эффекта от проводимого лечения в комплексной терапии данного заболевания. Сроки облегчения СНМП и симптомов андрогенного дефицита на фоне комбинированной терапии альфа-адреноблокаторами и гелем тестостерона убеждают в необходимости длительного лечения для достижения и поддержания благоприятного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. D'Silva K.A., Dahm P., Wong C.L. Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction? The Rational Clinical

- Examination: a systematic review. JAMA. 2014;312:535.
2. Kuzmenko V.V., Kuzmenko A.V., Georgieva T.A. Our experience of using home monitoring of uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. Trends in the development of science and education. 2021;73-2:37–40. Doi: 10.18411/lj-05-2021-51. Russian (Кузьменко В.В., Кузьменко А.В., Георгиева Т.А. Наш опыт применения домашнего мониторинга урофлоуметрии у мужчин с симптомами нижних мочевых путей. Тенденции развития науки и образования. 2021;73-2:37–40). Doi: 10.18411/lj-05-2021-51.
3. Urology. Russian clinical guidelines. Edited by Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. M.: GEOTAR-Media; 2018. 480 p. Russian (Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкар. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2018. 480 с.).
4. Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J. et al. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). 2018.
5. Marshall L.M., Holton K.F., Parsons J.K., et al. Lifestyle and health factors associated with progressing and remitting trajectories of untreated lower urinary tract symptoms among elderly men. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014;17:265.
6. Welliver C., Sulaver R., Whittington A., et al. Analyzing Why Men Seek Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms and Factors Associated With Nonimprovement. Urology. 2015;86:862.
7. Foster H.E., Barry M.J., Dahm P., et al. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. J Urol. 2018;200:612.
8. Lee S.W.H., Chan E.M.C., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017;7(1):7984. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8>
9. Apolikhin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data of 2008–2017 Experimental and clinical urology. 2019;(2):4–13. Doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12. Russian (Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., Сивков А.В. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(2):4–13). Doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12.
10. Gavrushev A.A., Raguzin A.A. Symptoms of the lower urinary tract in men. Educational and methodical manual. Minsk BSMU, 2017. Russian (Гаврусев А.А., Рагузин А.А. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин. Учебно-методическое пособие. Минск БГМУ, 2017).
11. Darenkov S.P., Chepurov A.K., Pronkin E. A. Age-related androgen deficiency and symptoms of the lower urinary tract in patients with benign prostatic hyperplasia. Andrology and genital surgery. 2013;14(1):6–10. Russian (Даренков С.П., Чепуров А.К., Пронкин Е. А. Возрастной андрогенный дефицит и симптомы нижних мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия. 2013;14(1):6–10).
12. Isaacs J.T., Coffey D.S. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate Suppl 1989;2:33–50.
13. Verkin A.L., Pushkar D.Yu. Age-related androgen deficiency and erectile dysfunction. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. P. 25–30. Russian (Верткин А.Л., Пушкар Д.Ю. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. С. 25–30).
14. Dedov I.I., Kalinchenko S.Yu. Age-related androgen deficiency in men. M.: Practical medicine. 2006. P. 47–53. Russian (Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина. 2006. С. 47–53).
15. 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;64:118–140.
16. Wuerstle M.C., Van Den Eeden S.K., Poon K.T., et al. Contribution of common medications to lower urinary tract symptoms in men. Arch Intern Med. 2011;171:1680.
17. Bishr M., Boehm K., Trudeau V., Tian Z., Dell'Oglio P., Schiffmann J., Jeldres C., Sun M., Shariat S.F., Graefen M., Saad F., Karakiewicz P.I. Medical management of benign prostatic hyperplasia: Results from a population-based study. Can Urol Assoc J. 2016;10(1-2):55–59. Doi: 10.5489/auaj.3058
18. Europe and beyond official clinical guidelines. Eur Urology. 2010;58:450–456.
19. Yoo T.K., Cho H.J. Benign prostatic hyperplasia: from bench to clinic. Korean J Urol. 2012;53(3):139–148.
20. Yeh H.C., Liu C.C., Lee Y.C. et al. Associations of the lower urinary tract symptoms with the lifestyle, prostate volume, and metabolic syndrome in the elderly males. Aging Male. 2012;15(3):166–172.
21. Fultz N.H., Herzog A.R. Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. Urol Clin North Am 1996;23:1.
22. Kalinchenko S., Vishnevskiy E.L., Koval A.N. et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men

- with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male*. 2008;11:57.
23. Kogan M.I. The effect of androgen replacement therapy on the symptoms of the lower urinary tract. *Andrology and genital surgery*. 2009;10(2):133–134. Russian (Коган М.И. Влияние андрогензаместительной терапии на симптомы нижних мочевых путей. *Андрология и генитальная хирургия*. 2009;10(2):133–134).
 24. Kortsidis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. et al. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int*. 2008;101:1542.
 25. Startsev V.Yu., Ivanov N.V., Dudarev V.A. Dysfunction of the lower urinary tract in men with hypogonadism and metabolic syndrome. *Experimental and clinical urology*. 2019;1:95–101. Russian (Старцев В.Ю., Иванов Н.В., Дударев В.А. Нарушение функции нижних мочевых путей у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;1:95–101). Doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-95-100.
 26. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R., et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1715.
 27. Kang D.Y., Li H.J. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(3):e410. Doi: 10.1097/MD.0000000000000410.
 28. DeLay K.J., Kohler T.S. Testosterone and the Prostate: Artifacts and Truths. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):405–12. Doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.011.
 29. Boas W., Köhler T.S. Testosterone Replacement Therapy and BPH/LUTS. What is the Evidence? *Curr Urol Rep*. 2016 Jun;17(6):46. Doi: 10.1007/s11934-016-0600-8. PMID: 27068735.
 30. Pearl J.A., Berhanu D., François N., Masson P., Zargartou S., Cashy J., McVary K.T. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2013;190(5):1828–1833. Doi: 10.1016/j.juro.2013.05.111.
 31. Okada K., Miyake H., Ishida T., Sumit K., Enatsu N., Chiba K., Matsushita K., Fujisawa M. Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Mens Health*. 2018;12(5):1403–1408. Doi: 10.1177/1557988316652843.
 32. Xia B.W., Zhao S.C., Chen Z.P. et al. Relationship between serum total testosterone and prostate volume in aging men. *Sci Rep*. 2021;11:14122. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93728-1>
 33. Kamalov A.A., Vasilevsky R.P., Okhobotov D.A., Not bad E.A. Comparative characteristics of the results of treatment of patients with benign prostatic hyperplasia in combination with hypogonadism. *Urology*. 2019;4(Suppl.):58–61. Russian (Камалов А.А., Васильевский Р.П., Охоботов Д.А., Неполюхов Е.А. Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с гипогонадизмом. *Урология*. 2019;4(Suppl.):58–61).
 34. Corina G., Vignozzi L., Rastrelli G., Lotti F., Cipriani S., Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:329456. Doi: 10.1155/2014/329456.
 35. Yucel C., Keskin M.Z., Peskircioglu C.L. The Effect of Transdermal Testosterone Administration on Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Curr Urol*. 2017;11(1):4–8. Doi: 10.1159/000447187.
 36. Yassin A., Netfleship J.E., Talib R.A., Almekhadi Y., Doros G. Effects of testosterone replacement therapy withdrawal and re-treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters. *Aging Male*. 2016;19(1):64–69. Doi: 10.3109/13685538.2015.1126573.

Поступила 13.03.2023

Принята в печать 01.04.2023

Received 13.03.2023

Accepted 01.04.2023

Источник финансирования: Не указан.

Financing source: Not specified.

THE RESULTS OF THE MULTICENTER PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY OF ANDROGEL IN MEN WITH ENDOGENOUS TESTOSTERONE DEFICIENCY AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS, ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA («POTOK»)

M.I. Kogan¹, N.E. Avadiev², L.S. Gevorkyan³, Yu.A. Loginov⁴, A.M. Metelkin⁵, A.A. Mitin⁶, A.A. Patrikeev⁷

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health

of Russia, Rostov-on-Don, Russia; ²Clinical Diagnostic Center "Davinci", Rostov-on-Don, Russia; ³Alfa Medical Center, Anapa, Russia; ⁴Uromed Medical Center, Smolensk, Russia; ⁵City Polyclinic, Perm, Russia; ⁶Medical Center "National Diagnostic Center", Schelkovo, Russia; ⁷Men's Health Clinic, Chelyabinsk, Russia

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

Aim. To evaluate the efficacy and safety of using Androgel in men with endogenous testosterone deficiency and lower urinary tract symptoms (LUTS), associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) in routine clinical practice.

Materials and methods. The multicenter, prospective, comparative study «POTOK» included 500 patients aged over 50 years with biochemical signs of testosterone deficiency (morning total testosterone concentration <12.1 nmol/l) and LUTS/BPH (International Prostatic Symptoms Score [IPSS] score of 8–19). The recruitment and monitoring of patients was carried out in 2022 in 40 clinics in Russia. Depending on the therapy, all patients were divided into two groups. The physician's decision to prescribe a specific drug (according to the approved patient information leaflet), as well as the subsequent follow-up scheme and therapy, was made a priori and independently of patient. In the first group (n=250) alpha-blockers and Androgel were prescribed, while in the second group (n=250) patients received monotherapy with alpha-blockers. The follow-up duration was 6 months. The efficiency of the therapy was evaluated after 3 and 6 months according to IPSS, symptoms of androgen deficiency (AMS and IIEF scores), uroflowmetry (peak flow rate, total urination volume), ultrasound study (postvoid residual and prostate volume). Safety was assessed by the total number of adverse events, stratified by severity and frequency. Statistical analysis was carried out using IBM SPSS 26.0.

Results. According to the primary end-point (IPSS score), there were significant differences between groups 1 and 2 after 3 months (11 vs. 12 points, p=0.009) and 6 months of therapy (9 vs. 11 points, p<0.001). There were also significant differences in the severity of symptoms of androgen deficiency after 3 and 6 months of therapy according to AMS score of 35 vs. 38 points (p<0.001) and 28 vs. 36 points (p<0.001), respectively. According to IIEF, all domains (erectile and orgasmic functions, libido, sexual satisfaction with and general satisfaction) were better in group 1 (p<0.001). After 6 months, uroflowmetry values also differed. In group 1 Qmax was 16 ml/s compared to 15.2 ml/s in group 2 (p=0.004); postvoid residual was 10 ml vs. 15.5 ml, respectively (p=0.001). The prostate volume in group 1 after 6 months of treatment was significantly lower (39.5 cc) compared with group 2 (43.3 cc; p=0.002). During the study, 18 mild AEs, 2 moderate AEs, and 1 severe AE were identified without significant differences between the groups (p>0.05).

Conclusion. The results of study «POTOK» showed greater efficacy and comparable safety of alpha-blockers in combination with Androgel compared with monotherapy with alpha-blockers in men with LUTS/BPH and endogenous testosterone deficiency in routine clinical practice. The increase in serum testosterone concentrations to normal values in patients with age-related hypogonadism favorably influence on the severity of LUTS and the potentiate the effect of the standard monotherapy with alpha-blockers.

Key words: lower urinary tract symptoms (LUTS), benign prostatic hyperplasia (BPH), endogenous testosterone deficiency, Androgel.

For citation: Kogan M.I., Avadiev N.E., Gevorkyan L.S., Loginov Yu.A., Metelkin A.M., Mitin A.A., Patrikeev A.A. The results of the multicenter prospective comparative study of Androgel in men with endogenous testosterone deficiency and lower urinary tract symptoms, associated with benign prostate hyperplasia («POTOK»). *Urologiya*. 2023;2:32–40
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologiya.2023.2.32-40>

Информация об авторах:

Коган М.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека РостГМУ (с курсом детской урологии-андрологии), Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: dept_kogan@mail.ru

Авадиев Н.Э. — к.м.н., врач-уролог, МЦ «Да Винчи», Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: nadin22@inbox.ru

Геворкян Л.С. — врач уролог-андролог, главный врач, Медицинский центр «Альфа», Анапа, Россия; e-mail: gevorgyan75@bk.ru

Логинов Ю.А. – врач уролог-андролог, МЦ «Уромед», Смоленск, Россия; e-mail: logur@mail.ru

Метелкин А.М. – врач-уролог, ГБУЗ ПК «ГКП» г. Перми, Пермь, Россия; e-mail: andrmetelkin@yandex.ru

Митин А.А. – к.м.н., заведующий отделением амбулаторной андрологии, врач-уролог, ООО «Национальный диагностический центр», г. Щёлково, Россия; e-mail: drmitin@yandex.ru

Патрикеев А.А. – к.м.н., врач-уролог-андролог, Клиника мужского здоровья, Челябинск, Россия; e-mail: Patrikeevalexey@gmail.com

Author information:

Kogan M.I. – Ph.D., MD, Professor; Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of pediatric urology and andrology, Rostov State Medical

University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: dept_kogan@mail.ru

Avadiev N.E. – Ph.D., urologist, Clinical Diagnostic Center "Davinchi", Rostov-on-Don, Russia; e-mail: nadin22@inbox.ru

Gevorkyan L.S. – urologist and andrologist, Chief physician, Alfa Medical Center, Anapa, Russia; e-mail: gevorkyan75@bk.ru

Loginov Yu.A. – urologist and andrologist, Uromed Medical Center, Smolensk, Russia; e-mail: logur@mail.ru

Metelkin A.M. – urologist, City Polyclinic, Perm, Russia; e-mail: andrmetelkin@yandex.ru

Mitin A.A. – Ph.D., Head of the Department of Outpatient Andrology, urologist, Medical Center "National Diagnostic Center", Schelkovo, Russia; e-mail: drmitin@yandex.ru

Patrikeev A.A. – Ph.D., urologist and andrologist, Men's Health Clinic, Chelyabinsk, Russia; e-mail: Patrikeevalexey@gmail.com

Приложение к статье. Список исследовательских центров и исследователей

№	Город	Клинический центр	Врач-исследователь
1	Барнаул	МЦ «Антуриум»	Ворогин Антон Александрович
2	Красноярск	ФМБА	Буторова Ирина Викторовна
3	Омск	ООО «ШКБ»	Вакуленчик Николай Сергеевич
4	Пермь	«Философия красоты и здоровья»	Минетулова Анжелика Рузалимовна
5	Видное	МЦ «Медарт»	Юнкер Олег Александрович
6	Химки	ГП «Химки»	Уварова Дарья Михайловна
7	Ярославль	МЦ «Гусарское здоровье»	Лось Марина Сергеевна
8	Тула	МЦ «Витроклиник»	Неронская Юлия Николаевна
9	Воронеж	МЦ «Колыбель»	Коваль Николай Александрович
10	Москва	СМ-Клиника	Кибец Сергей Анатольевич
11	Москва	АО «Медицина»	Мкртчян Карен Гагикович
12	Москва	АО «Медицина»	Белкин Андрей Иванович
13	Москва	Чудо Доктор	Цыкин Даниил Сергеевич
14	Москва	Клиника Семейный доктор	Бутин Павел Сергеевич
15	Москва	Медквадрат	Иванов Константин Владимирович
16	Москва	МЦ «Первый доктор»	Глушков Василий Михайлович
17	Москва	УДП-3	Блаkitная Мария Анатольевна
18	Саратов	Клиника «Сова»	Понамарчук Марина Геннадьевна
19	Самара	Медикал Он-Групп	Орлов Антон Александрович
20	Самара	МЦ «Медгард»	Свиридов Андрей Викторович
21	Казань	МЦ «Клиника Братьев Нуриевых»	Сабирзянов Ирек Хуснутдинович
22	Оренбург	Б-ца им. Пирогова	Расмухамбетов Ержан Идрисович
23	СПб	Пол-ка Президента	Агеносов Михаил Петрович
24	СПб	Будь здоров	Панюхов Роман Романович
25	СПб	МЦ, гп 117	Байгузин Рустам Ринатович
26	СПб	МЕДСИ	Назаров Илья Александрович
27	Архангельск	ГБУЗ АО «Северодвинская городская больница №1»	Дроздова Анастасия Владимировна
28	Москва	ГП 180	Ивакин Антон Константинович
29	Симферополь	МЦ «ГЕНЕЗИС»	Свирицкий Александр Александрович
30	Волгоград	Клиника «Медси»	Кропачев Андрей Юрьевич
31	Ставрополь	МЦ «Мужское Здоровье»	Марабян Эдуард Сурикович
32	Сочи	Клиника «Эмбрио»	Хамалин Ашот Заренович
33	Красноярск	Поликлиника № 7	Шемерянкин Вадим Александрович
34	Воронеж	Олимп Здоровья	Малыкин Юрий Юрьевич

А. О. Морозов¹, С. В. Вовденко¹, П. Ш. Мальцагова², Л. Г. Спивак¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПРОСТАТЕКС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ/СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IV ФАЗЫ «ПРЕСТИЖ»

¹Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для связи: Л. Г. Спивак — д.м.н., профессор, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: leonid.spivak@gmail.com

Введение. Большая доказательная база как доклинических, так и клинических исследований говорит об эффективности применения биорегуляторных пептидов в лечении простатита и синдрома хронической тазовой боли (СХТБ). Сравнительно новым препаратом данной группы является Простатекс, действующее вещество которого — экстракт простаты крупного рогатого скота. Цель работы: оценка влияния приема препарата Простатекс на показатели интенсивности СХТБ, копулятивную функцию пациентов и результаты микроскопии секрета предстательной железы и общего анализа мочи.

Материалы и методы. Была сформирована когорта пациентов в возрасте 25–65 лет с диагностированным хроническим абактериальным простатитом, имеющих жалобы на наличие хронической тазовой боли. Абактериальный характер простатита был подтвержден путем бактериологического исследования секрета простаты. Включенные в исследование пациенты на протяжении 30 дней получали Простатекс по схеме 1 свеча ректально 1 раз в день. Наблюдение проводилось в течение 30 дней. Перед началом приема препарата и по окончании 30-дневного курса пациенты проходили опросники «Индекс симптомов хронического простатита» (NIH-CPSI) и опросник исследования копулятивной функции, выполнялись общий анализ мочи, микроскопия секрета простаты.

Результаты. В исследование включены 1700 пациентов. На фоне приема препарата наблюдалось статистически значимое снижение болезненности при пальпации предстательной железы, а также снижение интенсивности боли как симптома СХТБ. Выраженность симптомов хронического простатита после курса лечения была ниже во всех группах симптомов опросника NIH-CPSI. При микроскопии секрета простаты на фоне лечения отмечалось снижение числа больных с показателями количества лейкоцитов выше референсных значений. У пациентов улучшилась копулятивная функция, а также вернулись к референсным значениям лабораторные показатели общего анализа мочи и микроскопии секрета простаты.

Заключение. Использование препарата Простатекс в лечении пациентов с СХТБ снижает выраженность болевого синдрома и других симптомов хронического простатита, повышает копулятивную функцию и нормализует показатели микроскопии секрета предстательной железы и общего анализа мочи. С целью получения данных более высокого уровня доказательности необходимо проведение рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, Простатекс, биорегуляторные пептиды

Для цитирования: Морозов А.О., Вовденко С.В., Мальцагова П.Ш., Спивак Л.Г. Эффективность и безопасность препарата Простатекс у больных хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли. Результаты исследования IV фазы «Престиж». Урология. 2023;2:41–47

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.41-47>

Введение. Хронический простатит и синдром хронической тазовой боли (СХТБ) можно отнести к социально значимым заболеваниям ввиду широкой распространенности и существенного влияния на качество жизни пациентов. Они отличаются полиморфностью клинической картины: помимо боли могут приводить к возникновению симптомов нижних мочевыводящих путей (СНП) [1], ухудшению эректильной функции [2], а также провоцировать ряд симптомов, вообще не связанных с мочеполовой системой, — депрессию, беспокойство, бессонницу и утомляемость [3, 4]. Разнообразие путей патогенеза и гетерогенность клинических проявлений обуславливают подходы к лечению дан-

ных нозологий. Предложено множество вариантов терапии хронического простатита и СХТБ, тем не менее единый алгоритм лечения отсутствует [5]. Опциями лечения могут быть α_1 -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы 5- α редуктазы, антибиотики, модуляторы невропатической боли (ингибиторы обратного захвата серотонина, противоэпилептические блокаторы кальциевых каналов) и другие препараты [6, 7]. Чаще всего применяется комбинация нескольких препаратов.

Важную роль в комплексной терапии простатита и СХТБ играют препараты природного происхождения. Так,

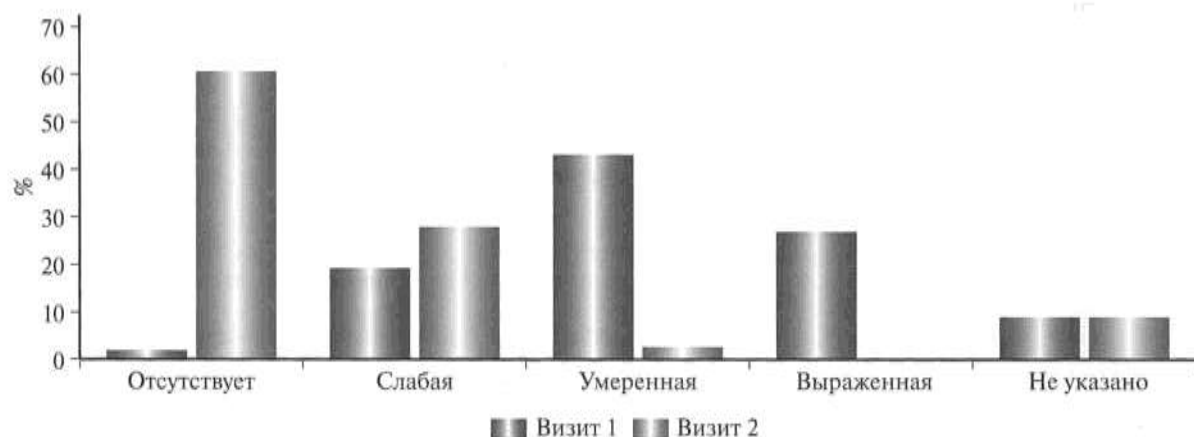


Рис. 1. Болезненность предстательной железы при пальпации в динамике по визитам ($p < 0,001^*$, критерий хи-квадрат Пирсона)

существуют данные об успешном применении экстракта *Serenoa repens*, ранее используемого только при гиперплазии простаты [8], препарата на основе личинок насекомых *Lymantria dispar* [9] и ряда других препаратов. Достаточно большая доказательная база как доклинических [10], так и клинических исследований [11] говорит об эффективности применения биорегуляторных пептидов в лечении простатита и СХТБ. Сравнительно новым препаратом данной группы является Простатекс, действующее вещество которого – экстракт простаты крупного рогатого скота.

Цель данной работы: оценить в рамках постмаркетингового анализа (исследования 4-й фазы) влияние приема препарата Простатекс на показатели интенсивности синдрома хронической тазовой боли, копулятивную функцию пациентов и результаты микроскопии секрета предстательной железы и общего анализа мочи.

Материалы и методы. В данном проспективном мультицентровом обсервационном исследовании была сформирована когорта пациентов в возрасте 25–65 лет с диагностированным хроническим абактериальным простатитом, имеющих жалобы на наличие хронической тазовой боли. В исследование включены 1700 пациентов в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст – 47,2 года).

Критерием не включения в исследование являлось наличие гиперплазии простаты с объемом железы $> 35 \text{ см}^3$, рака предстательной железы, стриктуры уретры, склероза шейки мочевого пузыря с выраженными признаками инфравезикальной обструкции (объем остаточной мочи в мочевом пузыре $> 50 \text{ мл}$ по данным УЗИ), острого или хронического уретрита, обострения сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, системные заболевания), роста бактериальной флоры в секрете предстательной железы.

Критериями исключения являлись отказ пациента продолжать участие в исследовании, несоблюдение процедур протокола исследования, обострение сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, системные заболевания).

Включенные в исследование пациенты на протяжении 30 дней получали Простатекс по схеме 1 суппозиторий ректально 1 раз в день. Наблюдение проводилось в течение 30 дней. Перед началом приема препарата и по окончании 30-дневного курса пациенты заполняли опросники «Индекс симптомов хронического простатита» (NIH-CPSI) и опросник исследования копулятивной функции, выполнялись объективный осмотр, общий анализ мочи, микроскопия секрета простаты.

Первичной конечной точкой оценки эффективности препарата являлась оценка болезненности предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании, степени выраженности боли при СХТБ, мониторинга баллов опросника NIH-CPSI, количества лейкоцитов в исследовании секрета предстательной железы до и после проведенного курса лечения.

Вторичной конечной точкой оценки эффективности препарата являлись изменения баллов опросника мужской копулятивной функции (МКФ), прозрачности, количества белка, эритроцитов, лейкоцитов, кристаллов, эпителия, бактерий в моче, а также количества секрета простаты, цвета, pH, эритроцитов, эпителиальных клеток, амилоидных телец, лецитиновых зерен, макрофагов, кристаллов Беттхера, сперматозоидов. Регистрировались нежелательные явления, возникшие на фоне применения Простатекса.

Статистическая обработка выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для каждого оцениваемого параметра произведен подсчет среднего арифметического, медианы, средних квадратических отклонений. При сравнении параметров показателей до и после лечения уровень значимости различий оценивался с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, критерия Вилкоксона.

Результаты. Первичные конечные точки. Болезненность предстательной железы при пальпации статистически значимо снижалась или полностью исчезала у подавляющего большинства пациентов к концу курса приема препарата. Так, частота встречаемости выраженной болезненности снизилась до 0,1% (1 пациент) с 26,9% (457 пациентов), умеренной болезненности – с 43,1% (733 пациента) до 2,6% (44 пациента), а отсутствие боли стали отмечать 60,6% (1030 пациентов) против 1,9% (32 пациента) на начало исследования. Показатель встречаемости слабой болезненности вырос с 19,2% (327 пациентов) до 27,9% (474 пациента) за счет перехода больных из групп умеренной и выраженной болезненности. У 8,5% включенных в исследование пациентов показатель болезненности указан не был (рис. 1).

Степень выраженности симптомов хронического простатита после проведенного курса лечения была статистически значимо ($p < 0,001$) ниже в каждой группе симптомов опросника NIH-CPSI. Отмечено снижение общей выраженности боли (2 балла против 9 до начала лечения), а также боли, связанной с мочеиспусканием (3 против 12), других симптомов, связанных с мочеиспусканием (1 балл против 4), влияния на качество жизни (2 балла против 6). Общая

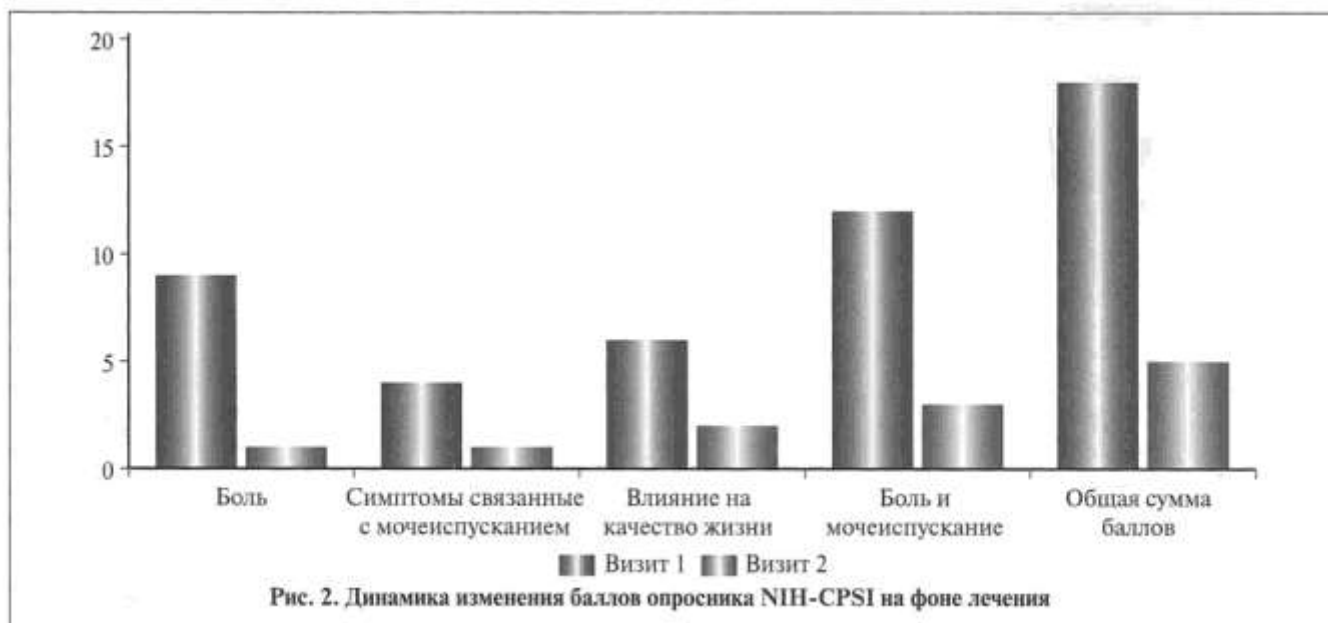


Профессиональное лечение Мужское начало. Конец простатита

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



сумма баллов в среднем снижалась с 18 до 5 на фоне терапии Простатексом (рис. 2).

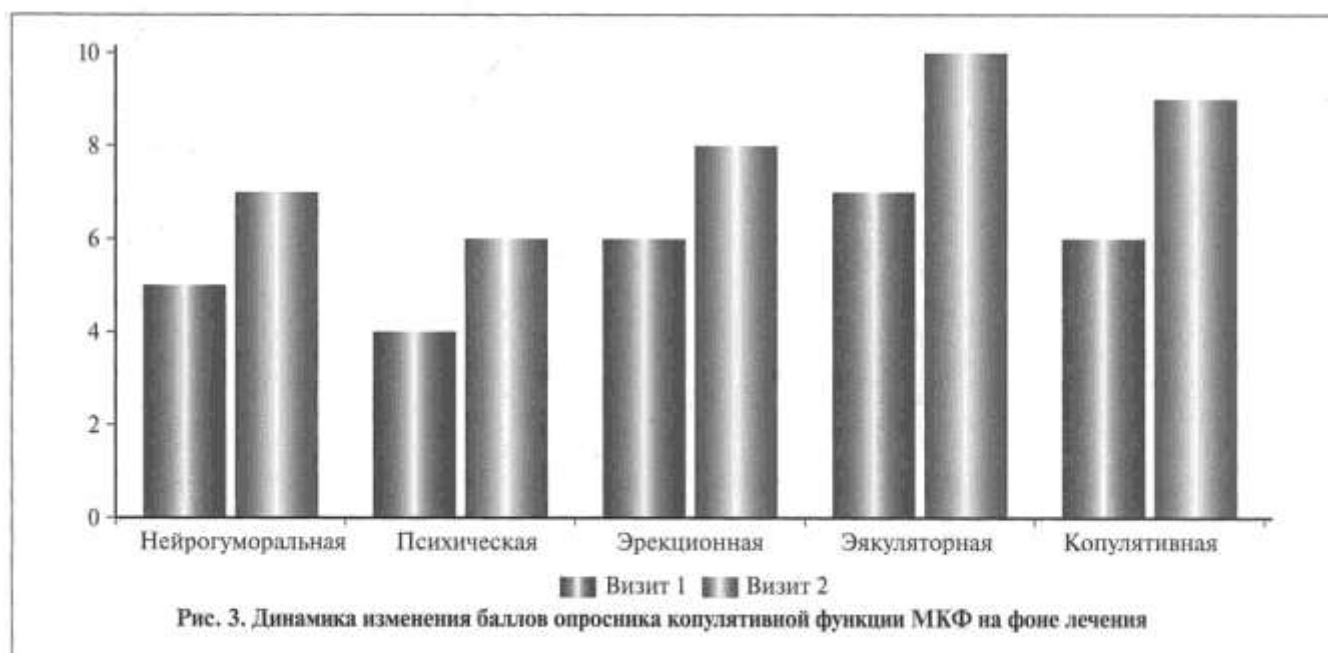
Выраженность боли на фоне лечения изменилась следующим образом: до 93,5% пациентов через 30 дней приёма препарата охарактеризовали боль как незначительно выраженную, тогда как до начала лечения доля таких больных составляла лишь треть (37,5%). Боль средней степени выраженности отмечали 6,5% больных (50,8% – до начала лечения), сильно выраженную боль – 0,1% (11,7% – до лечения) ($p < 0,001$).

Касательно динамики изменения количества лейкоцитов при микроскопии секрета простаты на фоне лечения отмечалось снижение числа больных с показателями выше референсных значений. Так, число больных с показателем до 50 лейкоцитов в п/з изменилось с 1037 (61%) до 273 (16,1%), до 100 в п/з – с 73 (4,3%) до 4 (0,2%), до 200 в п/з – с 5 (0,3%) до 1 (0,1%), большое количество – с 52 (3,1%) до 4 (0,2%). При этом доля пациентов с нормальным количеством лейкоцитов в секрете простаты увеличилась: до 10 в

п/з – с 434 (25,5%) до 1200 (70,6%), единичные – с 14 (0,8%) до 74 (4,4%), отсутствуют – с 25 (1,5%) до 90 (5,3%) (рис. 4).

Вторичные конечные точки. Показатели опросника копулятивной функции МКФ выросли на фоне лечения во всех разделах: нейрогуморальном (7 против 5), психическом (4 против 6), эрекционном (6 против 8), эякуляторном (7 против 10), копулятивном (6 против 9) ($p < 0,001$) (рис. 3).

Помимо изменения числа лейкоцитов при исследовании секрета простаты наблюдались повышение объема секрета за счет уменьшения числа пациентов со скудным количеством (с 3,6% (62) до 9 (0,5%) и ростом показателя 2–4 мл (с 3,6% [61] до 7,4% [125]), рост числа пациентов с белым цветом секрета простаты (с 26,9% [457] до 34,9% [593]), нормализация pH секрета за счет увеличения количества пациентов с pH 6,1–7,0 (с 16,5% [281] до 20,7% [352]), снижение количества эритроцитов (отсутствуют у 41,0% [697] до начала лечения, у 60,2% [1023] после курса лечения), снижение числа эпителиальных клеток (отсутствуют до лечения у 16,9% [288], после курса – у 25,9% [441]), амилоидных телец



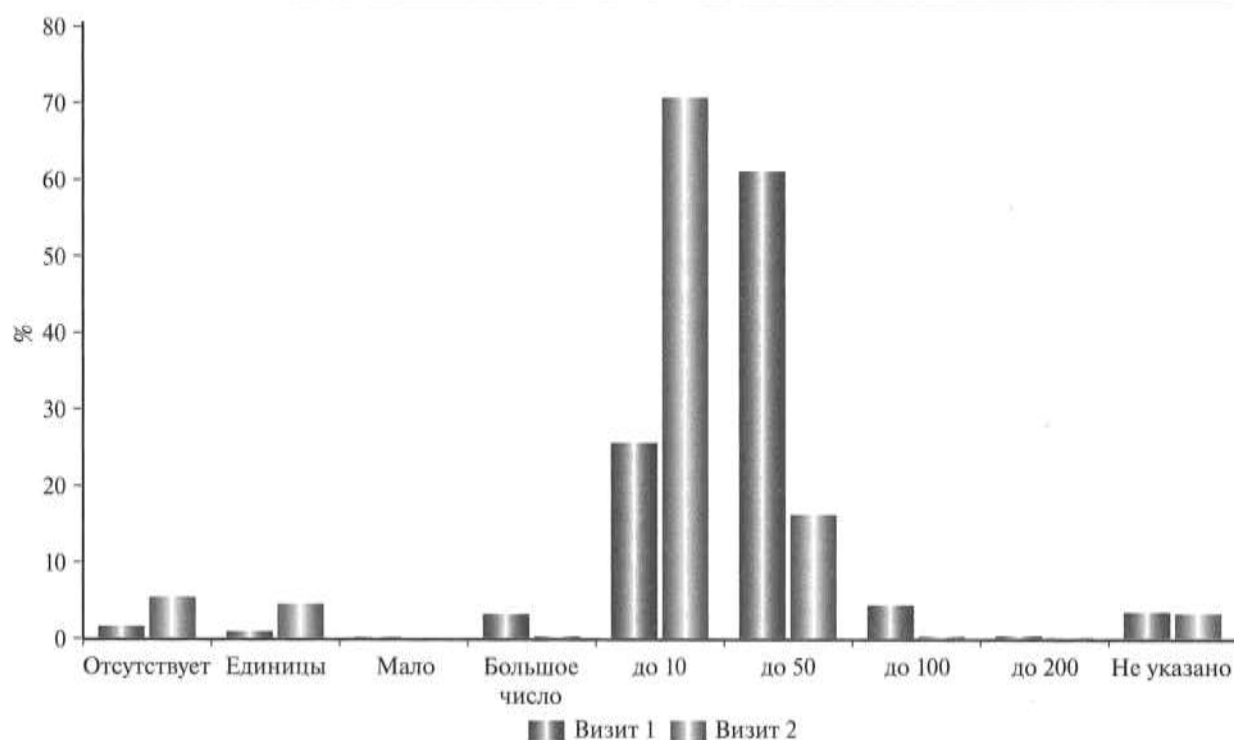


Рис. 4. Динамика изменения числа лейкоцитов в поле зрения при микроскопии секрета простаты на фоне лечения

(отсутствуют до лечения у 49,3% [838], после – у 55,9 [950], небольшое количество до лечения – у 11,9% [203], 7,6% [51] – после), макрофагов (отсутствуют до лечения у 49,8% [846], после – у 59,8% [1017]), кристаллов Беттхера (до лечения отсутствуют у 57,2% [973], после – у 62,6% [1064]), сперматозоидов (до лечения отсутствуют у 59,1% [1005], после – у 66,2% [1125]), а также повышение количества лецитиновых зерен (большое количество до лечения у 168 [9,9%], поле – у 524 [30,8%]). В общем анализе мочи наблюдалось повышение прозрачности (увеличение числа пациентов с прозрачной мочой с 54,9% [934] до 61,4% [1043], снижение уровня белка (количество пациентов с отрицательным значением до лечения – 43,1% [733], после – 50,6% [861]), лейкоцитов (до лечения отсутствуют у 3,6% [62], после – 11,6% [197], до 3 в п/з – 25,8% [438] до лечения против 57,9% [985] после лечения), кристаллов (количество пациентов с отрицательным значением до лечения – 51,5% [875], после – 60,0% [1020]), эпителия (количество пациентов с отрицательным значением до лечения – 23,2% [394], после – 30,2% [514]), бактерий (количество пациентов с отрицательным значением до лечения – 51,7% [879], после – 76,4% [1299], наибольшее количество до лечения – 17,6% [300], после – 3,2% [54]).

На фоне применения Простатекса не было зарегистрировано клинически значимых нежелательных явлений, потребовавших приостановки или отмены препарата, либо изменений проводимого лечения.

Обсуждение. Данное исследование, проведенное на большой и разнородной группе пациентов, указывает на положительные результаты применения препарата Простатекс как по субъективным показателям (уровень боли при пальпации предстательной железы, баллы по опросникам NIH-CPSI и МКФ), так и по объективным параметрам (показатели анализа секрета простаты и общего анализа мочи). Немаловажно, что при этом не было зарегистрировано значимых нежелательных явлений.

Полученные в ходе исследования результаты подтверждаются другими работами по изучению препаратов этой группы. А. В. Кузьменко и соавт. [11] показали, что добавление биорегуляторных пептидов к терапии α -адреноблокаторами и фторхинолонами достоверно улучшает показатели опросников IPSS, QOL and NIH-CPSI и параметры секрета простаты. Дополнительно авторы выполняли урофлоуметрию и отметили, что в исследуемой группе максимальная скорость мочеиспускания оказалась на 1,4 мл/с выше, чем в контрольной. И. В. Кузьмин и соавт. приводят обзор литературы и 30-летний опыт применения данной группы препаратов, демонстрируя хорошие результаты как при гиперплазии простаты, так и при хроническом простатите [12]. Л. Е. Белый сообщает, что назначение данных препаратов оправданно также при патоспермии [13].

Детальный механизм действия биорегуляторных пептидов до сих пор не ясен. В обзоре на данную тему Ю. Л. Демидко и соавт. [14] описывают влияние препаратов на их основе на дифференцировку и пролиферацию клеток простаты, указывают на их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Т. Н. Саватеева-Любимова в экспериментальной работе на модели простатита у крыс [15] отметила не только органотропное действие регуляторных пептидов на простату, проявляющееся в уменьшении массы простаты, снижении уровня белка в моче, активности кислой фосфатазы, содержания церулоплазмينا и С-реактивного белка, но и повышение уровня тестостерона в крови. Е. И. Карпов в дополнение к перечисленным эффектам указывает на повышение тонуса детрузора [16].

Дизайн проведенного исследования имеет ряд преимуществ и недостатков, на которых необходимо акцентировать внимание. Выборка отличается гетерогенностью по причине большой разницы в возрасте пациентов, различной предшествующей терапии и полиморфности клинической картины, присущей простатиту. Тем не менее по

ключевым аспектам достигнуто единообразие: в исследование не включались пациенты с гиперплазией простаты, а также бактериальным простатитом (так как им может потребоваться дополнительная терапия антибиотиками). У всех пациентов в исследовании ранее имели место курсы терапии простатита или СХТБ, но их эффект не был достаточным, что и потребовало повторного обращения к врачу. В данном исследовании Простатекс применялся в качестве монотерапии, что позволяет изолированно оценить эффект Простатекса. Однако препараты, направленные на лечение простатита и СХТБ, часто обладают синергизмом, и именно применение комбинаций позволяет оценивать в полной мере их эффект. Таким образом, в дальнейшем при назначении Простатекса вместе со стандартной терапией следует ожидать еще и более существенных эффектов. В то время как предыдущие исследования были сосредоточены на оценке эффектов биорегуляторных пептидов у небольших групп пациентов по сравнению с группой контроля, то есть являлись клиническими исследованиями III фазы, задачей данной работы было оценить результат терапии Простатексом на большой и разнородной группе пациентов, представляющих реальную картину, с которой урологи сталкиваются в повседневной практике.

За неимением группы контроля и «ослепления» при интерпретации результатов необходимо учитывать плацебо-эффект. А. О. Морозов и соавт. в своем мета-анализе [17] количественно оценили его и показали, что эффект плацебо может оказывать существенное влияние на ряд субъективных показателей (в первую очередь балл по опроснику NIH-CPSI, а также по другим опросникам боли), но объективные показатели (урофлоуметрия, объем остаточной мочи) и даже балл по опроснику IPSS при СХТБ не были подвержены данному эффекту. К сожалению, в своей работе авторы не приводят сведений о влиянии эффекта плацебо на показатели секрета простаты, но трудно предположить физиологический механизм, по которому плацебо могло бы оказывать влияние на такие объективные параметры. Авторы сообщают, что среднее изменение общего балла по NIH-CPSI составило -4.2 (95% CI: -6.31, -2.09) из-за эффекта плацебо, в то время как в нашем исследовании среднее изменение общего балла составило 13, что не может быть объяснено одним лишь эффектом плацебо.

На фоне терапии Простатексом можно ожидать изменения других параметров, которые косвенно могут иметь отношение к хроническому простатиту и СХТБ, например показателей урофлоуметрии или ТРУЗИ. Однако это трудно осуществимо с учетом больших размеров выборки и не входило в задачи данного исследования, так как указанные исследования не являются первостепенными при этой нозологии.

Заключение. Использование препарата Простатекс в лечении пациентов с СХТБ снижает выраженность болевого синдрома и других симптомов хронического простатита, повышает копулятивную функцию и нормализует показатели микроскопии секрета предстательной железы и общего анализа мочи. С целью получения данных более высокого уровня доказательности необходимо проведение рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Habermacher G.M., Chason J.T., Schaeffer A.J. Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Annu. Rev. Med.* 2006;57:195–206.
2. Chen X., Zhou Z., Qiu X., Wang B., Dai J. The Effect of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) on Erectile Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(1).

3. Kwon J.K., Chang I.H. Pain, Catastrophizing, and Depression in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Int. Neurol.* 2013;17(2):48.
4. Māndar R. et al. Dramatically deteriorated quality of life in men with prostatitis-like symptoms. *Andrology*. 2020;8(1):101–109.
5. Rees J., Abrahams M., Doble A., Cooper A. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A consensus guideline. *BJU Int.* 2015;116(4):509–525.
6. Zhao Q. et al. Lycopene attenuates chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome by inhibiting oxidative stress and inflammation via the interaction of NF-κB, MAPKs, and Nrf2 signaling pathways in rats. *Andrology*. 2020;8(3):747–755.
7. Feng B. et al. Li-ESWT treatment reduces inflammation, oxidative stress, and pain via the PI3K/AKT/FOXO1 pathway in autoimmune prostatitis rat models. *Andrology*. 2021;9(5):1593–1602. Doi: 10.1111/andr.13027.
8. Zhang K. et al. The efficacy and safety of *Serenia repens* extract for the treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World J. Urol.* 2021;39(9):3489–3495.
9. Demidko Yu.L., Allenov S.N., Uzhegov T.A., Kasiteridi I.G. The effectiveness of Adenoprosin in patients with benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis and lower urinary tract symptoms. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(3):34–41. Russian (Демидко Ю.Л., Алленов С.Н., Ужegov Т.А., Каситериди И.Г. Эффективность Аденопросина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом и симптомами нижних мочевых путей. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(3):34–41).
10. Cheng Y. et al. Novel Treatment of Experimental Autoimmune Prostatitis by Nanoparticle-Conjugated Autoantigen Peptide T2. *Inflammation* 2019;42(3):1071–1081.
11. Kuzmenko A.V., Vinnik Y.Y., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. The use of bioregulatory peptides in the treatment of men with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Urologia*. 2021;3:70–74.
12. Kuzmin I.V., Borovets S.Yu., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.H. Prostatic bioregulatory oligopeptide prostalil: pharmacological properties and experience of 30 years of clinical application in urology. *Urological reports*. 2020;10(3):243–258. Russian (Кузьмин И.В., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Простатический биорегуляторный полипептид просталил: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии. Урологические ведомости. 2020;10(3):243–258).
13. Bely L.E. Prostate peptides in the correction of pathospermia in patients with chronic bacterial prostatitis. *Medical advice*. 2019;21:178–182. Russian (Белый Л.Е. Пептиды предстательной железы в коррекции патоспермии у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. Медицинский совет. 2019;21:178–182).
14. Demidko I.L., Gazimiev M.A., Ba duvaliev A.M., Luchinov É.L., Saenko V.S. The use of vitaprost in the treatment of patients with prostate diseases. *Urologia*. 2014;1:62–64.
15. Savateeva-Lyubimova T.N., Sivak K.V., Malinin V.V. Influence of Prostalil® suppositories AC for the course of experimental prostatitis. *Urologia*. 2012;4:50–54. Russian (Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В., Малинин В.В. Влияние суппозиториев просталилена® АЦ на течение экспериментального простатита. Урология. 2012;4:50–54).
16. Karpov E.I. Modern view on the treatment of lower urinary tract syndrome: cytomedines as a class of drugs. *Russian Medical Journal*. 2017;25(27):1992–1996. Russian (Карпов Е.И. Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов. Русский медицинский журнал. 2017;25(27):1992–1996).
17. Morozov A. et al. A systematic review and meta-analysis of placebo effect in clinical trials on chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate*. 2022;82(6):633–656.

Поступила 15.02.2023

Принята в печать 26.03.2023

Received 15.02.2023

Accepted 26.03.2023

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

EFFICIENCY AND SAFETY OF PROSTATEX IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS/CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME. RESULTS OF THE PHASE IV PRESTIGE TRIAL

A.O. Morozov¹, S.V. Vovdenko¹, P.Sh. Maltagova², L.G. Spivak¹

¹Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov University, Moscow, Russia; ²Institute of the Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky of FGAOU VO I.M. Sechenov First

Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russia

Corresponding author: L.G. Spivak – Ph.D., MD, associate
professor at the Institute for Urology and Reproductive Health,
Sechenov University, Moscow, Russia;
e-mail: leonid.spivak@gmail.com

Introduction: A large number of both preclinical and clinical studies demonstrates the efficiency of bioregulatory peptides for the treatment of prostatitis and chronic pelvic pain syndrome (CPPS). A relatively new drug in this group is Prostatex, the active ingredient of which is bovine prostate extract.

Aim. To evaluate the effect of taking Prostatex on the intensity of CPPS, the sexual function, and the results of microscopy of expressed prostate secretions and urinalysis.

Materials and methods. A cohort of patients aged 25–65 years with chronic abacterial prostatitis and complaints of chronic pelvic pain was analyzed. The abacterial type of prostatitis was confirmed by bacteriological examination of expressed prostate secretions. The patients received Prostatex for 30 days according to the following scheme: 1 suppository rectally 1 time per day. The follow-up was 30 days. Before starting the drug and at the end of the 30-day course, patients completed the Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) and the sexual function questionnaire. In addition, urinalysis and microscopic study of expressed prostate secretions was performed.

Results: A total of 1700 patients were included in the study. While taking the drug, there was a significant decrease in pain during digital rectal examination, as well as in the intensity of pain as a symptom of CPPS. The severity of symptoms after treatment was lower in all domains of NIH-CPSI. Microscopic study of the expressed prostate secretions during treatment showed a decrease in the number of patients with excessive number of leukocytes. The sexual function improved, while urinalysis and microscopy of expressed prostate secretions returned to the reference values.

Conclusion. The use of Prostatex for the treatment of patients with CPPS reduces the severity of pain and other symptoms of chronic prostatitis, increases sexual function and normalizes the expressed prostate secretions and urinalysis. In order to obtain data of a higher level of evidence, it is necessary to carry out randomized, blind, placebo-controlled studies.

Key words: *chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, Prostatex, bioregulatory peptides*

For citation: Morozov A.O., Vovdenko S.V., Maltsagova P.Sh., Spivak L.G. Efficiency and safety of Prostatex in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Results of the Phase IV Prestige trial. Urologiia. 2023;2:41–47

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.41-47>

Информация об авторах:

Морозов А.О. — к.м.н., старший научный сотрудник, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: morozov_a_o_1@staff.sechenov.ru

Вовденко С.В. — аспирант, младший научный сотрудник, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: vovdenkostanislav@yandex.ru

Мальцагова П.Ш. — студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: petimat.maltsagova@mail.ru

Спивак Л.Г. — д.м.н., профессор, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: leonid.spivak@gmail.com

Author information:

Morozov A.O. — senior researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov University, Moscow, Russia; e-mail: morozov_a_o_1@staff.sechenov.ru

Vovdenko S.V. — Ph.D. student at the Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov University, Moscow, Russia; e-mail: vovdenkostanislav@yandex.ru

Maltsagova P.Sh. — student, Institute of the Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky of FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: petimat.maltsagova@mail.ru

Spivak L.G. — Ph.D., MD, professor at the Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov University, Moscow, Russia; e-mail: leonid.spivak@gmail.com

ДИНАМИКА ОСТЕОПОНТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;² Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для связи: Д. Н. Хотько — к.м.н., заведующий отделением урологии, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; e-mail: dnksar@list.ru

Цель исследования: оценка динамики уровня остеопонтина в сыворотке крови и моче в раннем послеоперационном периоде после перкутанной нефролитотрипсии у больных с конкрементами почечной лоханки.

Материалы и методы. В исследование включены 110 пациентов с конкрементами лоханки размером до 20 мм в максимальном измерении без значимых клинических признаков обструкции. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от результатов интраоперационного мониторинга внутрилоханочного давления. В каждой из групп в равных долях присутствовали пациенты, которым выполнялась перкутанная нефролитотрипсия и мини-перкутанная нефролитотрипсия. Всем пациентам интраоперационно проводился мониторинг внутрилоханочного давления по предложенной авторами методике. Забор биологического материала (сыворотки крови и мочи) для иммуноферментного анализа выполняли на 0-е, 7-е и 30-е сутки после проведения оперативного вмешательства. Остеопонтин в плазме и моче измеряли с использованием коммерческого набора для иммуноферментного анализа Human Osteopontin ELISA Kit.

Результаты. Клинически в группе пациентов с повышением внутрилоханочного давления интраоперационно в послеоперационном периоде имело место развитие пиелонефрита, сопровождавшегося явлениями гипертермии от 3 до 7 сут. у 70%, лейкоцитозом и лейкоцитурией у 100% пациентов. Количество геморрагических осложнений при ретроспективном анализе результатов лечения в обеих группах не различалось. В динамике отмечено повышение уровня сывороточного остеопонтина, достоверно более выраженное в группе с повышенным интраоперационно внутрилоханочным давлением ($p < 0,05$). Мочевой остеопонтин, наоборот, в динамике имеет тенденцию к снижению, более выраженному в группе с нормальным интраоперационным внутрилоханочным давлением.

Заключение. Динамика снижения уровня мочевого остеопонтина свидетельствует о стабилизации процессов повреждения и восстановления почечной функции после перкутанной нефролитотрипсии. Повышение содержания сывороточного остеопонтина связано с развитием послеоперационных воспалительных осложнений, что свидетельствует об иммунных функциях сывороточного остеопонтина.

Ключевые слова: остеопонтин, мочекаменная болезнь, перкутанная нефролитотрипсия, внутрилоханочное давление

Исследование выполнено в рамках НИР по государственному заданию Минздрава России № 121032900062-0 «Изучение фундаментальных основ этиопатогенеза мочекаменной болезни: роль микробиома мочи и метаболических нарушений в аспекте инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений уrolитиаза».

Для цитирования: Хотько Д.Н., Хотько А.И., Попков В.М., Тарасенко А.И. Динамика остеопонтина в сыворотке крови и моче в раннем послеоперационном периоде после перкутанной нефролитотрипсии. Урология. 2023;2:48–52

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.48-52>

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из ведущих мест по распространенности среди урологических заболеваний. Пик приходится на молодой и трудоспособный возраст — от 20 до 60 лет. Более 40% больных, проходящих лечение в урологических стационарах, страдают именно МКБ [1].

Широкая распространенность МКБ, регистрируемая за последние десятилетия, сопровождается значительным прогрессом в развитии хирургической техники лечения МКБ: внедрением перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ), интратанальной ретроградной хирургии, дистанционной литотрипсии [2, 3].

Развитие инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ зачастую обусловлено наличием биопленок

снаружи и внутри камня, что способствует высвобождению эндотоксина и других факторов патогенности возбудителей во время дробления камня [4]. Немаловажную роль играет и повышение внутрилоханочного давления во время выполнения ПНЛТ [5]. В процессе ПНЛТ запускается каскад межмолекулярных взаимодействий с участием провоспалительных и профибротических цитокинов, хемокинов, факторов роста, неопластического и эндотелиальной дисфункции, в том числе VEGF, IL-8, MCP-1, GM-CSF, G-CSF [6].

Остеопонтин (ОПН) получил широкое распространение в связи с возможностью его использования в качестве маркера с диагностической или прогностической ценностью, поскольку его секретируемые уровни могут быть измерены и сопоставимы с содержанием в тканях.

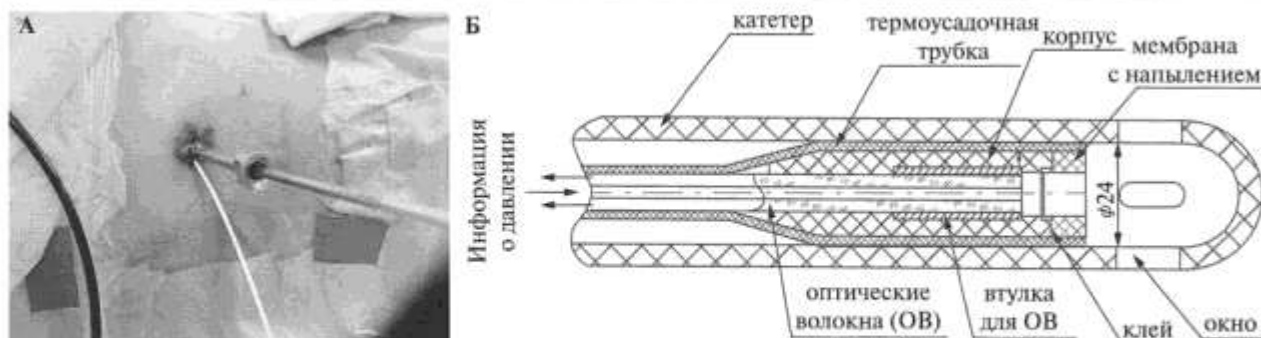


Рис. 1. Датчик внутрилоханочного давления.
А – способ установки датчика давления; Б – схема строения датчика.

Остеопонтин был впервые идентифицирован в 1985 г. [7]. Название указывает на то, что белок экспрессируется в костях, но он также выделяется в плазму и мочу и обнаруживается в некоторых других тканях. Остеопонтин участвует в нескольких физиологических и патологических процессах, таких как обновление костной ткани [8], выживание клеток [9], иммунная регуляция и ответная реакция [10], воспаление [11], ишемия [12], ремоделирование тканей [13], прогрессирование опухоли [14] и заживление ран [15]. При воспалении остеопонтин действует как провоспалительный цитокин, модулируя иммунный ответ путем усиления экспрессии цитокинов Th1 [16].

Остеопонтин экспрессируется в различных типах клеток и тканях, включая почки [17]. Внеклеточный ОПН функционирует посредством своего взаимодействия с множеством рецепторов клеточной поверхности, включая различные интегрины ($\alpha\text{v}\beta 1$, $\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha\text{v}\beta 5$, $\alpha\text{v}\beta 6$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 8\beta 1$ и $\alpha 9\beta 1$) и CD44 [18, 19], тем самым регулируя клеточные процессы, такие как биоминерализация, ремоделирование тканей и иммунная регуляция [20–22].

Материалы и методы. В исследование включены 110 пациентов, находившихся на лечении в клинике урологии СирГМУ, с МКБ, а именно с конкрементами лоханки размером до 20 мм в максимальном измерении без значимых клинических признаков обструкции, плотность конкремента составляла от 720 до 1200 НУ. С целью исключения ложноположительных результатов, обусловленных сопутствующей патологией, при включении пациентов в исследование мы придерживались строгих критериев: в исследование вошли лица обоих полов в возрасте от 20 до 48 лет без заболеваний сердечно-сосудистой системы, клинических проявлений атеросклероза, заболеваний опорно-двигательного аппарата, сахарного диабета. Все пациенты были оперированы в объеме ПНЛТ. Всем пациентам интраоперационно проводился мониторинг внутрилоханочного давления по предложенной авторами методике. Забор биологического материала (сыворотки крови и мочи) для иммуноферментного анализа выполняли на 0-е, 7-е и 30-е сутки после проведения оперативного вмешательства.

Оперативные вмешательства в случае классической ПНЛТ выполняли через кожу 30 Ch, предварительно проводили катетеризацию мочеточника торцевым катетером. При мини-ПНЛТ использовали мини-нефроскоп с диаметром рабочего канала 16 Ch. Пункцию полостной системы выполняли под сочетанным рентгеновским и ультразвуковым контролем через нижнюю группу чашек. Фрагментацию конкрементов осуществляли при помо-

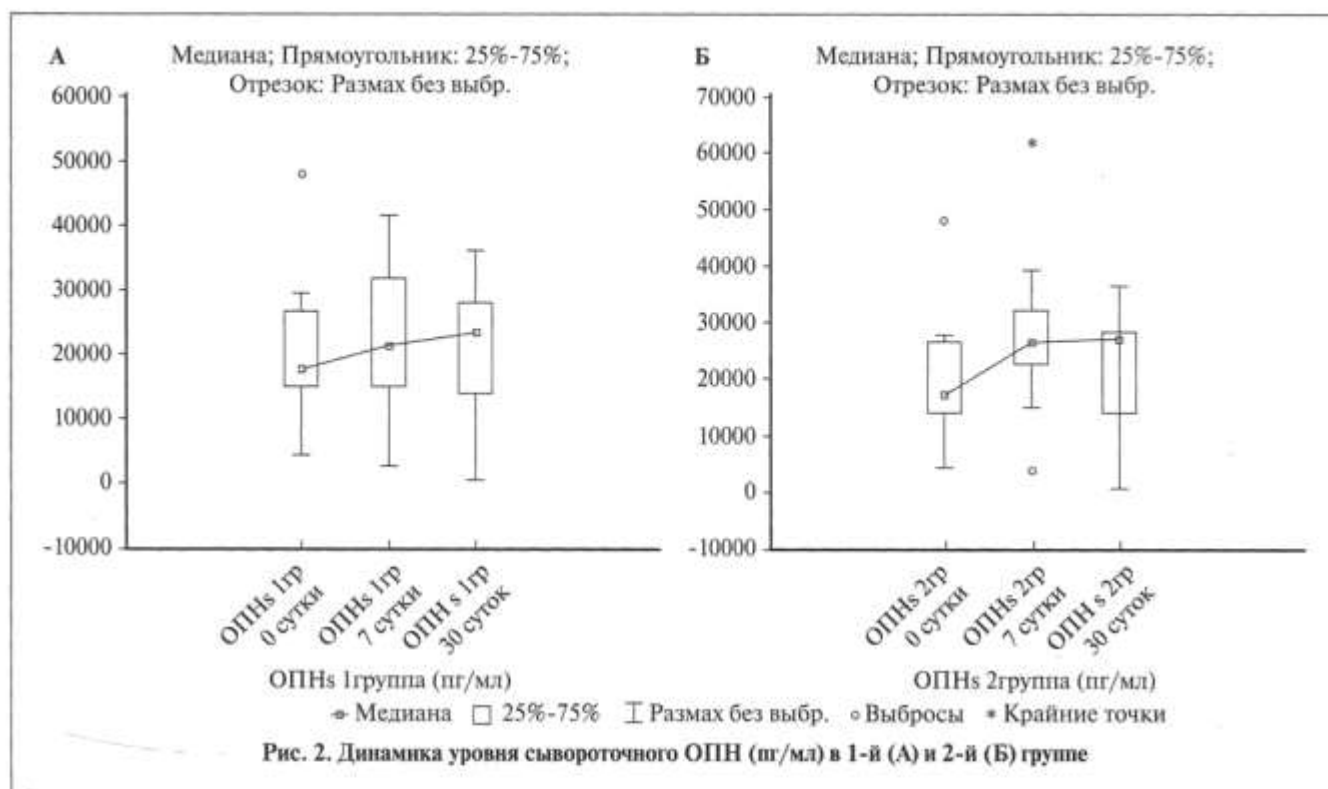
щи пневматического литотриптера Swiss LithoClast Master (производитель EMS) или воздействия тулиевым лазером FiberLase U2 IPG. Время работы в полостной системе почки составило от 6 до 32 мин. Все оперативные вмешательства заканчивали установкой нефростомического дренажа pig tail диаметром 10 Ch, который удаляли на 3–5-е послеоперационные сутки в зависимости от клинической ситуации.

Мониторинг интраоперационного давления осуществляли при помощи разработанной авторами методики (патент на изобретение № 2 788 282 С1). При создании функционального хода помимо струн основной и страховой в полостную систему почки устанавливали гибкий датчик диаметром 550 нм в проводнике и таким образом напрямую мониторировали внутрилоханочное давление (рис. 1); конец датчика при этом находился у внутреннего среза кожных, что позволяло наиболее точно оценивать внутрилоханочное давление, а также исключало повреждение датчика при тракции крупных фрагментов камня или воздействии энергии литотриптера. Мочеточниковый катетер оставался открытым, что являлось дополнительным каналом для дренирования лоханки.

На основании результатов интраоперационного мониторинга в дальнейшем пациентов разделяли на две группы: с повышением внутрилоханочного давления (2-я группа) и без повышения внутрилоханочного давления (1-я группа). Критичным считали повышение давления выше 30 мм рт.ст., кроме того, регистрировали время превышения внутрилоханочного давления. В каждой группе в равных долях присутствовали пациенты, которым выполнялась ПНЛТ или мини-ПНЛТ. Содержание ОПН в плазме и моче измеряли с использованием коммерческого набора для иммуноферментного анализа Human Osteopontin ELISA Kit (Abcam, Великобритания), каталожный номер – ab 269374, чувствительность – 88 пг/мл. Лабораторное тестирование было проведено вслепую без информации о клинических данных.

Для статистического анализа данных применяли программу STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 17. Распределение значений в выборках отличалось от нормального, поэтому в процессе статистической обработки использовались методы непараметрического анализа, которые включали вычисление медианы, квартилей вариационного ряда, максимальных и минимальных значений. В качестве критерия достоверности различия между двумя независимыми группами использовался непараметрический критерий (U) Манна–Уитни.

Результаты. Клинически в группе пациентов с повышением внутрилоханочного давления интраоперационно в послеоперационном периоде имело место развитие пиелонефрита, сопровождавшееся явлениями гипертермии от



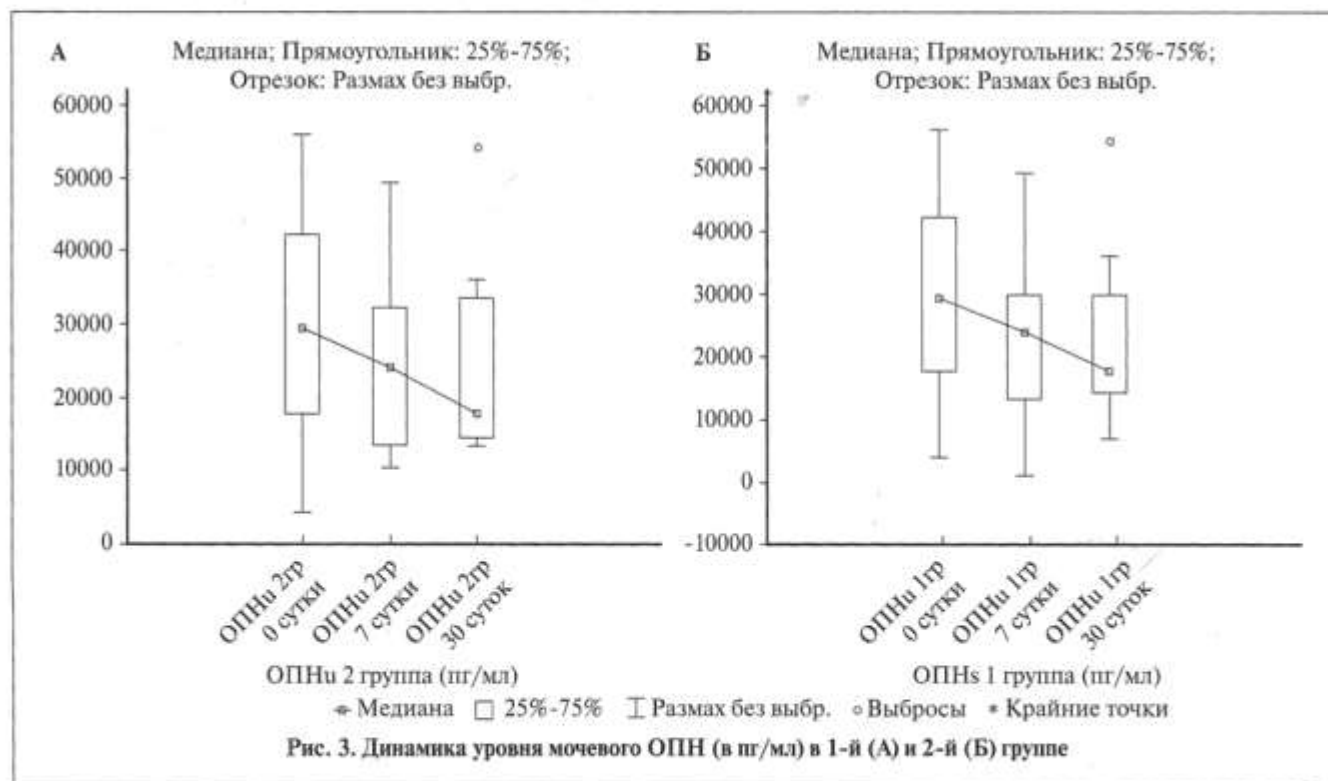
3 до 7 сут. у 70% пациентов, лейкоцитозом и лейкоцитурией у 100%. Количество геморрагических осложнений при ретроспективном анализе результатов лечения в обеих группах не различалось.

В 1-й группе отмечено повышение уровня сывороточного ОПН к 7-м и 30-м суткам, различия достоверны ($p \leq 0,05$) (рис. 2А). Во 2-й группе отмечено увеличение уровня сывороточного ОПН к 7-м суткам ($p \leq 0,05$) с дальнейшим незначимым нарастанием ($p > 0,05$) (рис. 2Б).

Мочевой ОПН имеет тенденцию к достоверному снижению к 7-м и 30-м суткам после операции в обеих группах ($p \leq 0,05$) (рис. 3А, Б).

В табл. 1 представлены медианы значения сывороточного ОПН 1-й и 2-й групп.

Помимо определения уровня маркера в моче для исключения влияния разведения (концентрирования) оценивали соотношение уровня исследуемого маркера к креатинину в той же порции мочи (в 1 мл). Информативность этого



Т а б л и ц а 1

Значения сывороточного ОПН (в пг/мл) в 1-й и 2-й группах в динамике наблюдения (Ме [25–75%])

Группа	До операции	7-е сутки	30-е сутки
1-я	20 539 (14 320–26 632)	21 337 (15 148–31 826)	21 028 (14 054–28 054)
2-я	19 971 (14 000–26 632)	27 762 (22 640–32 265)	22 150 (14 033–28 328)

Т а б л и ц а 2

Значения мочевого ОПН (в пг/мг) в 1-й и 2-й группах в динамике наблюдения (Ме [25–75%])

Группа	До операции	7-е сутки	30-е сутки
1-я	91 100 (51 773–126 200)	71 400 (41 348–89 789)	67 480 (33 490–78 990)
2-я	91 550 (52 456–123 456)	75 457 (48 799–96 788)	69 877 (42345–85 544)

Примечание. Показатель ОПН представлен в перерасчете на уровень мочевого креатинина.

способа обусловлена тем, что концентрация креатинина в моче коррелирует со степенью гломерулярной фильтрации, а креатинин является мерой оценки концентрации мочи.

В динамике отмечено снижение мочевого ОПН, достоверно более выраженное в 1-й группе ($p < 0,05$) (табл. 2).

Обсуждение. При анализе полученных данных выявлено, что при исходно сопоставимых показателях сывороточного ОПН у пациентов 1-й группы имеется тенденция к повышению содержания данного маркера, которое сохраняется до 30 сут. послеоперационного периода. При этом достоверной зависимости полученных результатов от диаметра нефростомического хода не получено ($p > 0,05$). Во 2-й группе уровень сывороточного ОПН достоверно превышал значения в 1-й группе также без зависимости от диаметра нефростомического хода. Уровень мочевого ОПН снижается после удаления конкремента из полостной системы почки от 0 до 30 сут. При этом также имеется достоверная зависимость показателей от величины интраоперационного внутрилоханочного давления ($p < 0,05$). Зависимости показателей мочевого ОПН от диаметра нефростомического хода не выявлено. Таким образом, вполне вероятно, что ОПН в моче в основном отражает локальное повреждение почек. Так, в работе [23] показана диагностическая роль мочевого ОПН в развитии тубулярного почечного повреждения. Динамика снижения данного маркера свидетельствует о стабилизации процессов повреждения и восстановления почечной функции после ПНЛТ.

Напротив, ОПН плазмы крови является частью системной воспалительной реакции. Анализ показывает, что ОПН плазмы является частью сложной сети межбелковых взаимодействий в соответствии с существующими биоинформационными данными. Так, например, в группе прооперированных пациентов по поводу колоректального рака повышенный послеоперационный уровень сывороточного ОПН был связан с развитием послеоперационных воспалительных осложнений, что свидетельствует об иммунных функциях ОПН [24]. В нашем исследовании также отмечено увеличение уровня сывороточного ОПН, коррелирующее с обострением пиелонефрита.

Заключение. Динамика снижения уровня мочевого остеопонтина свидетельствует о стабилизации процессов повреждения и восстановлении почечной функции после перкутанной нефролитотрипсии. Повышение содержания сывороточного остеопонтина связано с развитием послеоперационных воспалительных осложнений, что свидетельствует об иммунных функциях сывороточного остеопонтина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Gadzhiev N.K., Malkhasyan V.A., Akopyan G.N., Prosyannikov M.Yu. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(2):10–17; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>. Russian (Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Анохин Н.В., Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Акопян Г.Н., Просьянников М.Ю. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):10–17).
2. Martov A.G., Dutov S.V., Popov S.V. et al. Mini-percutaneous laser nephrolithotripsy. *Urologiia*. 2019;3:72–79. Russian (Мартов А.Г., Дутов С.В., Попов С.В. и др. Мини-перкутанная лазерная нефролитотрипсия. *Урология*. 2019;3:72–79). [Doi: 10.18565/urology.2019.3.72-79](https://doi.org/10.18565/urology.2019.3.72-79).
3. Cicek M.C., Asi T., Gunseren K.O., Kilicarslan H. Comparison of laparoscopic pyelolithotomy and retrograde intrarenal surgery in the management of large renal pelvic stones. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75(6):14093.
4. Perepanova T.S., Merinov D.S., Kazachenko A.V., Tolordava E.L., Malova Yu.A. Prevention of infectious and inflammatory complications after percutaneous nephrolithotripsy using the drug pyobacteriophage. *Experimental and Clinical Urology*. 2019;(1)132–138. [Doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-132-138](https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-1-132-138). Russian (Перепанова Т.С., Меринов Д.С., Казаченко А.В., Толордава Э.Л., Малова Ю.А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии с использованием препарата пиобактериофага. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(1):132–138).
5. Khotko D.N., Khotko A.I., Popkov V.M., Tarasenko A.I., Efimova A.O. The role of intraoperative intrarenal pressure in the postoperative period of percutaneous nephrolithotripsy in patients with urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(3):82–87 <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-82-87>. Russian (Хотко Д.Н., Хотко А.И., Попков В.М., Тарасенко А.И., Ефимова А.О. Роль интраоперационного внутрилоханочного давления в течении послеоперационного периода перкутанной нефролитотрипсии у больных с мочекаменной болезнью. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(3):82–87).
6. Khotko A.I., Khotko D.N., Zakharova N. B., Tarasenko A.I., Popkov V.M., Alekseev A.V. Effectiveness of the calcium channel blocker lercanidipine as a nephroprotector in the treatment of patients with urolithiasis with obstructive syndrome and monitoring of the cytokine profile of blood. *Urologiia*. 2019;5:48–52. Russian (Хотко А.И., Хотко Д.Н., Захарова Н.Б., Тарасенко А.И., Попков В.М., Алексеев А.В. Эффективность блокатора кальциевых каналов лерканидипина в качестве нефропротектора при лечении больных уролитиазом с обструктивным синдромом и мониторинг цитокинового профиля крови. *Урология*. 2019;5:48–52).
7. Franzén A., Heinegård D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem. J.* 1985;232:715–724.
8. Katsimopoulos M., Paschou S.A., Grapsa J., Anagnostis P., Vryonidou A., Goulis D.G., Siasos G. The Emerging Role of Bone Markers in Diagnosis and Risk Stratification of Patients With Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2019;70:690–700.
9. Iida T., Wagatsuma K., Hirayama D., Nakase H. Is Osteopontin a Friend or Foe of Cell Apoptosis in Inflammatory Gastrointestinal and Liver Diseases? *Int. J. Mol. Sci.* 2017;19:7.

10. Rittling S.R., Singh R. Osteopontin in Immune-mediated Diseases. *J. Dent. Res.* 2015;94:1638–1645.
11. Castello L.M., Rainieri D., Salmi L. et al. Osteopontin at the Crossroads of Inflammation and Tumor Progression. *Mediat. Inflamm.* 2017;2017:4049098.
12. Zhu Q., Luo X., Zhang J., Liu Y., Luo H., Huang Q., Cheng Y., Xie Z. Osteopontin as a Potential Therapeutic Target for Ischemic Stroke. *Curr. Drug Deliv.* 2017;14:766–772.
13. Bevan L., Lim Z.W., Venkatesh B., Riley P.R., Martin P., Richardson R.J. Specific macrophage populations promote both cardiac scar deposition and subsequent resolution in adult zebrafish. *Cardiovasc. Res.* 2020;116:1357–1371.
14. Zhao H., Chen Q., Alam A., Cui J., Suen K.C., Soo A.P., Eguchi S., Gu J., Ma D. The role of osteopontin in the progression of solid organ tumour. *Cell Death Dis.* 2018;9:356.
15. Chimento S., Billero V., Cavallin L., Romanelli M., Nadj M., Romanelli P. Evaluation of osteopontin expression in chronic wounds: A potential prognostic and therapeutic biomarker. *J. Wound Care.* 2017;26:S4–S8.
16. Bruemmer D., Collins A.R., Noh G. et al. Angiotensin II-accelerated atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopontin-deficient mice. *J. Clin. Investig.* 2003;112:1318–1331.
17. Zhang Z.X., Shek K., Wang S., Huang X., Lau A., Yin Z. Osteopontin expressed in tubular epithelial cells regulates NK cell-mediated kidney ischemia reperfusion injury. *Journal of Immunology.* 2010;185:967–973.
18. Inoue M., Shinohara M.L. Intracellular osteopontin (iOPN) and immunity. *Immunologic Research.* 2011;49:160–172.
19. Chen Q., Shou P., Zhang L., Xu C., Zheng C., Han Y. An osteopontin-integrin interaction plays a critical role in directing adipogenesis and osteogenesis by mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2014;32(2):327–337.
20. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007;27:2302–2309.
21. Collins A.R., Schnee J., Wang W., Kim S., Fishbein M.C., Bruemmer D. Osteopontin modulates angiotensin II-induced fibrosis in the intact murine heart. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;43:1698–1705.
22. Nomiya T., Perez-Tilve D., Ogawa D., Gizard F., Zhao Y., Heywood E.B. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *Journal of Clinical Investigation.* 2007;117:2877–2888.
23. Wanigasuriya L.K., Jayawardene I., Amarasinghe R., Wickremasinghe R. Novel urinary biomarkers and their association with urinary heavy metals in chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: a pilot study. *Ceylon Med. J.* 2017;62:210–217. Doi: <http://dx.doi.org/10.4038/cmj.v62i4.8568>.
24. Sekiguchi K., Matsuda A., Yamada M. et al. The utility of serum osteopontin levels for predicting postoperative complications after colorectal cancer surgery. *Int J Clin Oncol.* 2022;27(11):1706–1716. Doi: [10.1007/s10147-022-02225-6](https://doi.org/10.1007/s10147-022-02225-6). Epub 2022 Aug 11.

Поступила 09.01.2023

Принята в печать 11.02.2023

Received 09.01.2023

Accepted 11.02.2023

DYNAMICS OF OSTEOPONTIN IN SERUM AND URINE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY

D.N. Khotko¹, A.I. Khotko¹, V.M. Popkov¹, A.I. Tarasenko²

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Khotko D.N. — Ph.D., Head of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; e-mail: dnksar@list.ru

Aim. To evaluate the dynamics of plasma and urine level of osteopontin in the early postoperative period after percutaneous nephrolithotomy (PCNL) in patients with pelvic stones.

Materials and methods. A total of 110 patients with pelvic stones up to 20 mm in size without urinary tract obstruction were included in the study. The patients were divided into two groups based on the results of intraoperative monitoring of intrarenal pressure. In each of the groups, PCNL or mini-PCNL were performed in same proportions.

Intraoperative monitoring of intrarenal pressure was done in all cases according to the authors' method. Sampling of plasma and urine for enzyme immunoassay was performed on the 0, 7 and 30 days after the procedure. Plasma and urine osteopontin level was measured using a commercial Human Osteopontin ELISA Kit for enzyme immunoassay.

Results. In patients with increased intraoperative intrarenal pressure pyelonephritis developed, accompanied by hyperthermia from 3 to 7 days in 70% of cases, and leukocytosis and leukocyturia in 100% of cases. The number of hemorrhagic complications did not differ in both groups. An increase in serum osteopontin level was seen, which was significantly more pronounced in the group with increased intraoperative intrarenal pressure. Urinary osteopontin level, on the contrary, tends to decrease, more pronouncedly in patients with normal intraoperative intrarenal pressure.

Conclusion. The rate of decrease in urinary osteopontin level indicates the stabilization of injury and the restoration of renal function after PCNL. An increase in serum osteopontin level is associated with the development of postoperative inflammatory complications, which demonstrates the immune functions of serum osteopontin.

Key words: osteopontin, urolithiasis, percutaneous nephrolithotomy, intrarenal pressure

The study was carried out within the scientific work under the state task of the Ministry of Health of Russia No. 121032900062-0 "Study of the fundamental basics of the etiopathogenesis of urolithiasis: the role of urine microbiome and metabolic disorders in relation to infectious and cardiovascular complications.

For citation: Khotko D.N., Khotko A.I., Popkov V.M., Tarasenko A.I. Dynamics of osteopontin in serum and urine in the early postoperative period after percutaneous nephrolithotomy. *Urologiia.* 2023;2:48–52

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.48-52>

Информация об авторах:

Хотько Д.Н. — к.м.н., заведующий отделением урологии, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; e-mail: dnksar@list.ru. РИНЦ Author ID 661608. <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>

Хотько А.И. — к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; РИНЦ AuthorID 1052224. <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>

Попков В.М. — д.м.н., заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; РИНЦ AuthorID 412990. <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>

Тарасенко А.И. — к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 715646. <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

Information about authors:

Author information:

Khotko D.N. — Ph.D., Head of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; e-mail: dnksar@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>

Khotko A.I. — Ph.D., Assistant of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>

Popkov V.M. — Ph.D., MD, Head of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>

Tarasenko A.I. — Ph.D., Deputy Director on Innovative Development of the Institute of Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

С. С. Дунаевская^{1,2}, А. А. Косик^{1,2}, М. Ф. Кучкаров², Е. В. Репина², И. С. Попов¹

ОСОБЕННОСТИ КРОВОТОКА НЕФРОТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ПЕРЕСАДКЕ ПОЧКИ

¹ ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

² Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия

Автор для связи: С. С. Дунаевская — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, Россия; e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru

Введение. Пересадка почки, обеспечивающая высокое качество жизни пациентам с терминальной хронической почечной недостаточностью во всем мире, признана одним из главных достижений современной медицины. Дисфункция трансплантата является актуальной проблемой, однолетняя выживаемость почечных трансплантатов варьируется от 93% (от трупных доноров) до 97% (от живых доноров), пятилетняя выживаемость в среднем составляет 95%.

Цель исследования: определение особенностей кровотока почечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде.

Материалы и методы. Проанализированы результаты оперативного лечения 110 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация почек. Показанием к трансплантации была хроническая болезнь почек 5-й стадии в исходе основного заболевания: хронического гломерулонефрита — у 70 (64%), аутоиммунно-доминантного поликистоза почек — у 22 (20%), диабетической нефропатии — у 10 (9%), хронического пиелонефрита — у 8 (7%) пациентов. Пятилетняя выживаемость почечного трансплантата в ходе катамнестического наблюдения составила 88%. Всем пациентам была выполнена ультразвуковая доплерография почечного трансплантата в динамике с первых суток и до выписки.

Результаты. Нарушения кровотока после пересадки почечного трансплантата обусловлены отеком в раннем послеоперационном периоде, но к выписке происходила нормализация показателей скорости кровотока почечного трансплантата. Это позволяет предположить удовлетворительное функциональное состояние почечного трансплантата. Сниженный кровоток в трансплантате и повышенный индекс резистивности (RI) при УЗИ с доплерографией являются признаками развития дисфункции трансплантата.

Заключение. Практически во всех наблюдениях после пересадки почечного трансплантата в послеоперационном периоде сохранялись нарушения кровотока за счет отека в раннем послеоперационном периоде. Применение ультразвукового исследования и доплерографии для оценки состояния трансплантата является диагностически ценным неинвазивным методом.

Ключевые слова: пересадка почки, нефротрансплантат, кровоток, доплерография, хроническая болезнь почек

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Дунаевская С.С., Косик А.А., Кучкаров М.Ф., Репина Е.В., Попов И.С. Особенности кровотока нефротрансплантата при пересадке почки. Урология. 2023;2:53–57

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.53-57>

Введение. Пересадка почки, обеспечивающая высокое качество жизни пациентам с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) во всем мире, признана одним из главных достижений современной медицины. То, что 50 лет назад было экспериментальным, рискованным методом ограниченного применения, стало рутинной клинической практикой более чем в 80 странах мира [1–3].

Во всем мире отмечается неуклонный рост количества больных хронической болезнью почек (ХБП). С одной стороны, это связано с ростом числа пациентов с заболеваниями почек, с другой — с распространенностью заболеваний, которые приводят к формированию ХБП, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, системные заболевания и др. Независимо от этиологии и патогенетических механизмов повреждения почек эти заболевания приводят к прогрессирующему, устойчивому к терапии, необратимому склерозу почечной паренхимы [4–7].

К основным проблемам современной трансплантологии можно отнести дефицит донорских органов, развитие послеоперационных осложнений, а также дисфункцию трансплантата. Так, однолетняя выживаемость почечных трансплантатов варьируется от 93% (от трупных доноров) до 97% (от живых доноров), пятилетняя выживаемость составляет в среднем 95%. Улучшение данных показателей достигается оптимизацией протоколов иммуносупрессии. Частота послеоперационных осложнений (урологических, сосудистых, геморрагических) достигает 17%. Динамическая ультразвуковая доплерография (УЗДГ) зачастую позволяет своевременно выявлять дисфункцию почечного трансплантата и купировать неблагоприятное течение послеоперационного периода [8–14].

Цель исследования: определение особенностей кровотока почечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде.

Материал и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 110 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация почек в хирургическом отделении Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России. Мужчин было 51 (46%), женщин – 59 (54%). Средний возраст прооперированных составил 47 [36; 53] лет, индекс массы тела – 23,7 [21,8; 26,4] кг/м². Средняя длительность нахождения больных в стационаре составила 17 [14; 24] сут. Пересадка почки от трупного донора проведена 106 (96%) пациентам, от живого родственного донора – 4 (4%).

Показанием к трансплантации была хроническая болезнь почек 5-й стадии в исходе основного заболевания: хронического гломерулонефрита – у 70 (64%), аутосомно-доминантного поликистоза почек – у 22 (20%), диабетической нефропатии – у 10 (9%), хронического пиелонефрита – у 8 (7%) пациентов.

Удаление трансплантата было выполнено 6 пациентам, что составило 5%. У 5 пациентов причиной стала острая дисфункция нефротрансплантата вследствие клеточного и гуморального отторжения, у 1 – кортикальный некроз, разрыв верхнего полюса трансплантата на 4-е сутки после операции.

Также были выявлены следующие осложнения послеоперационного периода, которые разделили на ранние и поздние. К ранним осложнениям относились гематома нефротрансплантата – 9 (8%) и несостоятельность уретероцистонеоанастомоза – 8 (7%). Среди поздних осложнений

диагностировали острый пиелонефрит нефротрансплантата – 12 (11%) наблюдений, стриктуру мочеточника – 8 (7%), посттрансплантационный глюкокортикоидиндуцированный сахарный диабет – 8 (7%) наблюдений, С-образный изгиб почечной артерии нефротрансплантата – 4 (4%), критический стеноз почечной артерии нефротрансплантата – 4 (4%).

По результатам оценки методом Каплана–Мейера пятилетняя выживаемость почечного трансплантата составила 88%, пятилетняя выживаемость реципиентов составила 94%.

Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование почечного трансплантата в режиме цветного доплеровского картирования как основной инструментальный метод диагностики дисфункции почечного трансплантата в динамике с первых суток и до выписки. Показателями контроля служили показатели кровотока контралатеральной почки.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, Stat Soft. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений, количественные – в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Для оценки статистической значимости различий между группами применяли точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости меньше 0,05.

Результаты и обсуждение. В таблице отражены ультразвуковые и доплеровские показатели почечного трансплан-

Показатели почечного трансплантата и его кровотока в послеоперационном периоде (сравнение с показателями контроля)					Т а б л и ц а
Показатели, ед. из.	Контроль	1-е сутки	3-и сутки	Выписка	p
Длина почечного трансплантата, мм	110 [107; 115,5]	109 [102,5; 113,5]	111 [104,5; 117]	114 [108,5; 121,5]	$p_1=0,118$, $p_2=0,031$, $p_3=0,001$, $p_4=0,207$, $p_5=0,810$, $p_6=0,244$
Ширина почечного трансплантата, мм	53 [52; 55,5]	54 [50; 56]	55 [52; 60]	54 [50; 58]	$p_1=0,068$, $p_2=0,220$, $p_3=0,484$, $p_4=0,929$, $p_5=0,124$, $p_6=0,957$
Объем трансплантата, мм ³	185 [175; 191]	190 [168; 210]	180 [158,5; 205]	180 [145; 209]	$p_1=0,076$, $p_2=0,161$, $p_3=0,161$, $p_4=0,494$, $p_5=0,901$, $p_6=0,510$
Толщина паренхимы в ср/3, мм	1,2 [1,05; 1,6]	2 [1,7; 2,1]	1,95 [1,72; 2,2]	1,8 [1,56; 2]	$p_1=0,589$, $p_2=0,047$, $p_3=0,056$, $p_4=0,001$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$
Толщина паренхимы в н/3, мм	1,4 [1,1; 1,55]	1,96 [1,7; 2,075]	2 [1,8; 2,1]	1,9 [1,6; 2,1]	$p_1=0,679$, $p_2=0,402$, $p_3=0,299$, $p_4=0,001$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$
Толщина паренхимы в в/3, мм	1,2 [1; 1,45]	1,95 [1,625; 2,2]	2 [1,8; 2,2]	1,95 [1,6; 2,1]	$p_1=0,598$, $p_2=0,022$, $p_3=0,104$, $p_4=0,001$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$

Диаметр пирамид, мм	0,9 [0,8; 0,95]	1 [0,9; 1,1]	1,1 [0,9; 1,1]	0,905 [0,7625; 1]	$p_1=0,300$, $p_2=0,002$, $p_3=0,029$, $p_4=0,023$, $p_5=0,005$, $p_6=0,504$
Толщина коркового слоя, мм	0,7 [0,6; 0,85]	0,9 [0,775; 1]	0,9 [0,8; 1]	0,835 [0,7325; 0,9325]	$p_1=0,254$, $p_2=0,481$, $p_3=0,184$, $p_4=0,001$, $p_5=0,003$, $p_6=0,009$
Ствол почечной артерии:					
Vps, см/с	90 [87,5; 101]	80 [56,5; 98]	73 [55; 85,5]	91 [69,5; 147,5]	$p_1=0,435$, $p_2=0,001$, $p_3=0,001$, $p_4=0,031$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$
Ri, см/с	0,6 [0,5; 0,65]	0,71 [0,64; 0,76]	0,7 [0,67; 0,76]	0,68 [0,64; 0,7]	$p_1=0,187$, $p_2=0,206$, $p_3=0,754$, $p_4=0,001$, $p_5=0,001$, $p_6=0,250$
Сегментарные артерии:					
Vps, см/с	70 [64; 73]	39 [31; 45]	43 [32,5; 53,5]	67 [46; 76]	$p_1=0,374$, $p_2=0,001$, $p_3=0,001$, $p_4=0,001$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$
Ri, см/с	0,6 [0,5; 0,65]	0,68 [0,64; 0,73]	0,65 [0,61; 0,7]	0,64 [0,62; 0,67]	$p_1=0,154$, $p_2=0,211$, $p_3=0,042$, $p_4=0,003$, $p_5=0,008$, $p_6=0,222$
Междольевые артерии:					
Vps, см/с	37 [32; 41,5]	24 [20,5; 35,5]	28 [23,5; 37,5]	41 [30,5; 56]	$p_1=0,435$, $p_2=0,001$, $p_3=0,001$, $p_4=0,001$, $p_5=0,009$, $p_6=0,005$
Ri, см/с	0,6 [0,5; 0,65]	0,62 [0,56; 0,72]	0,61 [0,57; 0,6925]	0,63 [0,59; 0,68]	$p_1=0,756$, $p_2=0,935$, $p_3=0,866$, $p_4=0,125$, $p_5=0,154$, $p_6=0,104$
Дуговые артерии:					
Vps, см/с	32 [28; 34]	22 [17,65; 27]	25 [20; 32]	30 [26; 43,5]	$p_1=0,406$, $p_2=0,001$, $p_3=0,001$, $p_4=0,001$, $p_5=0,006$, $p_6=0,056$
Ri, см/с	0,6 [0,5; 0,7]	0,61 [0,55; 0,68]	0,62 [0,54; 0,71]	0,62 [0,56; 0,68]	$p_1=0,917$, $p_2=0,702$, $p_3=0,935$, $p_4=0,423$, $p_5=0,350$, $p_6=0,422$
Примечание. Статистическая значимость различий показателей: p_1 – на 1-е и на 3-и сутки после операции, p_2 – на 3-и сутки после операции и при выписке, p_3 – на 1-е сутки после операции и при выписке, p_4 – на 1-е сутки после операции и контроля, p_5 – на 3-и сутки после операции и контроля, p_6 – при выписке и контроле.					

тата и его кровотока в послеоперационном периоде в динамике. Согласно данным, полученным при ультразвуковом исследовании (УЗИ), увеличенный в 1-е сутки объем трансплантата к моменту выписки уменьшался и достигал средних значений контроля. Это обусловлено уменьшением отека трансплантата в раннем послеоперационном периоде и подтверждается уменьшением объема почечного трансплантата на момент выписки ($p=0,161$). Толщина паренхимы в средней трети (ср/3) значимо уменьшилась на момент выписки ($p=0,056$), а также толщина коркового слоя, в то время как толщина паренхимы в нижней трети (н/3) и верхней трети (в/3) оставалась практически без изменений.

Скорость кровотока к выписке достоверно увеличивалась, в частности в стволе почечной артерии, в сегментарных артериях, в междольковых артериях и в дуговых артериях ($p=0,001$). В то время как индексы резистентности практически не изменялись в динамике, известно, что увеличение RI может происходить при различных состояниях, таких как тромбоз почечных вен, инфекции трансплантата, обструктивная уропатия.

Согласно полученным данным, показатели УЗИ почечного трансплантата к моменту выписки достигают средних показателей контроля. Были определены статистически значимые показатели оценки почечного трансплантата и его кровотока в послеоперационном периоде. Так, статистически значимыми являются показатели толщины паренхимы в ср/3 ($p_4=0,001$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$), толщины паренхимы в н/3 ($p_4=0,001$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$) и толщины паренхимы в в/3 ($p_4=0,001$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$).

При анализе скорости кровотока в почечном трансплантате в динамике статистически значимая связь обнаружена у следующих показателей: скорость кровотока в стволе почечной артерии ($p_4=0,031$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$), медиана скорости кровотока в сегментарных артериях ($p_4=0,001$, $p_5=0,001$, $p_6=0,001$) и медиана скорости кровотока в междольковых артериях ($p_4=0,001$, $p_5=0,009$, $p_6=0,005$).

При анализе показателей УЗИ почечного трансплантата на 1-е, 3-и сутки после операции и при выписке была проведена сравнительная характеристика в динамике и с показателями контроля. За счет уменьшения толщины паренхимы в средней трети, диаметра пирамид и объема почечного трансплантата в целом отмечалось увеличение кровотока в сосудах почечного трансплантата. Кровоток по стволу почечной артерии, сегментарным артериям, междольковым артериям и дуговым артериям почечного трансплантата восстанавливается на момент выписки. Индексы резистентности достигали значений контроля уже в 1-е сутки. По всем артериям почечного трансплантата скорость кровотока сначала уменьшалась, затем восстанавливалась до референтных значений на момент выписки, в то время как индексы резистентности были в границах нормы после операции. В ходе проведенных исследований оценки почечного трансплантата с помощью цветной и спектральной доплерографии было определено ограниченное ее диагностическое значение для дифференциации дисфункции почечного трансплантата. В почечном аллотрансплантате силовая доплерография определяет кортикальную перфузию, которая зависит от целостности мелких сосудов, которые обычно рано поражаются при дисфункциях почечного трансплантата, особенно при остром отторжении и нефротоксичности. Высокий RI наблюдается при любой форме дисфункции трансплантата и является предиктором клинического исхода у пациентов после трансплантации [11].

Заключение. Практически во всех наблюдениях после пересадки почечного трансплантата в послеоперационном

периоде сохранялись нарушения кровотока за счет отека в раннем послеоперационном периоде. При выписке отмечалась нормализация показателей скорости кровотока почечного трансплантата в сравнении со средними величинами контроля. Это позволяет предположить удовлетворительное функциональное состояние почечного трансплантата. Применение ультразвукового исследования и доплерографии для оценки состояния трансплантата является диагностически ценным неинвазивным методом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Abayeva O.P., Romanov S.V., Ryabova E.N.* Quality of life of patients undergoing kidney and liver transplant surgery. Preventive medicine. 2020;1(23):121–126. Russian (Абаева О.П., Романов С.В., Рыбова Е.Н. 2020. Качество жизни пациентов, перенесших операцию по трансплантации почки и печени. Профилактическая медицина. 2020;1(23):121–126).
2. *Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Krstich M.* 2012. Septic bacterial complications after kidney transplantation. Academic Journal of Western Siberia. 2012;1:17–17a. Russian (Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Крстич М. 2012. Септические бактериальные осложнения после трансплантации почки. Академический журнал Западной Сибири. 2012;1:17–17a).
3. *Berezhnoy A.G., Dunaevskaya S.S., Ershov A.V.* Clinical example of percutaneous nephrolitholapaxy of a complete coral-shaped stone in a patient with lumbar kidney dystopia. Siberian Medical Review. 2021;6:94–98. Russian (Бережной А.Г., Дунаевская С.С., Ершов А.В. Клинический пример перкутанной нефролитотомии полного коралловидного камня у пациента с поясничной дистопией почки. Сибирское медицинское обозрение. 2021;6:94–98).
4. *Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B.* Kidney transplantation as the optimal treatment for chronic kidney disease. Medical case. 2013;3:47–52. Russian (Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б. Трансплантация почки как оптимальный метод лечения хронической болезни почек. Лечебное дело. 2013;3:47–52).
5. *Berezhnoy A.G., Vinnik Yu.S., Dunaevskaya S.S., Antyufrieva D.A.* Possibilities to predict the development of inflammatory complications of the postoperative period in patients with urolithiasis. Bulletin of new medical technologies. 2019;2:109–113. Russian (Бережной А.Г., Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А. Возможности прогнозирования развития воспалительных осложнений послеоперационного периода у больных с мочекаменной болезнью. Вестник новых медицинских технологий. 2019;2:109–113).
6. *Garsiya G.G., Kharden P., Chapman D.* The Importance of Kidney Transplantation in the World. Doctor. 2012;6: 6–8. Russian (Гарсия Г.Г., Харден П., Чапмен Д. Значение трансплантации почки в мире. Врач. 2012;6:6–8).
7. *Lubennikov A.E., Trushkin R.N., Kantimerov D.F., Isaev T.K., Artyukhina L.Yu.* Nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease following kidney transplantation. Experimental and clinical urology. 2020;5(13):126–131. Russian (Лубенников А.Е., Трушкин Р.Н., Кантимеров Д.Ф., Исаев Т.К., Артюхина Л.Ю. Нефрэктомия у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек после трансплантации почки. Экспериментальная и клиническая урология. 2020; 5(13):126–131).
8. *Augustine J.* Kidney transplant: New opportunities and challenges. Cleve Clin J Med. 2018.;85(2):138–144. Doi: 10.3949/ccjm.85gr.18001.
9. *Timsit M.O., Kleinclauss F., Thuret R.* History of kidney transplantation surgery. Prog Urol. 2016;26(15):874–881. doi: 10.1016/j.purol.2016.08.003.
10. *Territo A., Mottie A., Abaza R., Rogers C., Menon M., Bhandari M., Ahlawat R., Breda A.* Robotic kidney transplantation: current status and future perspectives. Minerva Urol Nefrol. 2017;69(1):5–13. Doi: 10.23736/S0393-2249.16.02856-3.
11. *Shebel H.M., Akl A., Darwood A., El-Diasty T.A., Shokeir A.A., Ghoneim M.A.* Power doppler sonography in early renal transplantation: does it differentiate acute graft rejection from acute tubular necrosis? Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014;25(4):733–740. Doi: 10.4103/1319-2442.134948.
12. *Yacoubian A.A., Dargham R.A., Khaul R.B.* A review of the possibility of adopting financially driven live donor kidney transplantation. Int Braz J Urol. 2018;44(6):1071–1080. Doi: 10.1590/S1677-5538.

Поступила 17.03.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 17.03.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

FEATURES OF NEPHROTRANSPLANT BLOOD FLOW DURING KIDNEY TRANSPLANT

S.S. Dunaevskaya ^{1,2}, A.A. Kosik ^{1,2}, M.F. Kuchkarov ²,
E.V. Repina ², I.S. Popov ¹

¹Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Federal Siberian Scientific and Clinical Center FMBA of Russia,
Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: С.С. Дунаевская — д.м.н., профессор,
профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана
ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава РФ, Красноярск, Россия;
e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru

Introduction. Kidney transplantation, which provides a high quality of life for patients with terminal chronic renal failure worldwide, is recognized as one of the main achievements of modern medicine. Graft dysfunction is an urgent problem, the one-year survival rate of renal transplants is from 93% (from cadaveric donors) to 97% (from living donors), the five-year survival rate is on average 95%.

The aim of the study consisted in determining the features of renal graft blood flow in the early post-transplantation period.

Materials and methods. The results of operative treatment of 110 patients who underwent orthotopic kidney transplantation for various reasons were analyzed. The indication for transplantation was chronic kidney disease of 5 st in the outcome of the main disease: in 70 (64%) in chronic glomerulonephritis, in 22 (20%) patients in autosomal dominant polycystic kidney disease, 10 (9%) patients in diabetic nephropathy, in 8 (7%) patients in chronic pyelonephritis. The five-year survival rate of the renal graft during catamnestic follow-up was 88%. All patients underwent ultrasound dopplerography of a renal graft in dynamics from the first day to discharge.

Results. After transplantation of a renal graft, blood flow disorders are caused by swelling in the early postoperative period, but further to discharge there was a normalization of the blood flow rates of the renal graft. Which suggests a satisfactory functional state of the renal graft and is a favorable prognostic feature. Reduced blood flow in the graft and increased resistance index (RI) in ultrasound with dopplerography are signs of developing graft dysfunction.

Conclusion. In almost all cases, postoperative postoperative renal transplant transplants continued to cause blood flow disturbances due to early postoperative edema. The use of ultrasound and Doppler imaging to assess graft status is a diagnostically valuable non-invasive method.

Keywords: kidney transplant, nephrotransplant, blood flow, dopplerography, chronic kidney disease

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation:
Dunaevskaya S.S., Kosik A.A., Kuchkarov M.F., Repina E.V., Popov I.S. Features of nephrotransplant blood flow during kidney transplant. *Urologia*. 2023;2:53–57

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.53-57>

Информация об авторах:

Дунаевская С.С. — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, email: vikto-potapenk@yandex.ru

Косик А.А. — аспирант кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, email: arina.kosik@mail.ru

Кучкаров М.Ф. — заведующий хирургическим отделением, Федеральный сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия, email: mfk45@mail.ru

Репина Е.В. — врач ультразвуковой диагностики, Федеральный сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия, email: elerepina@yandex.ru

Попов И.С. — студент, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, email: igor-popov-2000@mail.ru

Author information:

Dunaevskaya S.S. — Ph.D., MD, professor, professor at the Department of General Surgery named after M.I. Gul'man of FGBOU VO "Krasnoyarsk State Medical University" named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru

Kosik A.A. — Ph.D. student at Department of General Surgery named after M.I. Gul'man of FGBOU VO "Krasnoyarsk State Medical University" named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia, email: arina.kosik@mail.ru

Kuchkarov M.F. — Head of the Department of Surgery, Federal Siberian Research and Clinical Center of FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia, email: mfk45@mail.ru

Repina E.V. — physician of ultrasound diagnostics, Federal Siberian Research and Clinical Center of FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia, email: elerepina@yandex.ru

Popov I.S. — student, FGBOU VO "Krasnoyarsk State Medical University" named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia, email: igor-popov-2000@mail.ru

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ПУЗЫРНО-МАТОЧНЫХ СВИЩЕЙ

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия; ² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Автор для связи: А. М. Опольский — к.м.н., врач-уролог ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия; e-mail: opolartem@gmail.com

Введение. Пузырно-маточные свищи (ПМС) — редко встречающееся заболевание. Причиной развития в 83–93% является кесарево сечение (КС). Заболевание характеризуется нефизиологическим сообщением между просветом мочевого пузыря и полостью матки. Данное заболевание характеризуется социальной значимостью, вызывая инконтиненцию, стойкую медико-психологическую дезадаптацию. Золотым стандартом лечения ПМС является оперативное закрытие фистулы. Ранние и отсроченные результаты малоинвазивных доступов при фистулопластике ПМС не отличаются от открытой хирургии, но только при условии достаточного опыта хирургической бригады.

Цель: оценить эффективность оперативного лечения ПМС с применением малоинвазивной техники.

Материалы и методы. С 2010 по 2021 г. была выполнена фистулопластика ПМС 15 пациенткам. Возраст больных варьировался от 18 до 37 лет (μ — 26,4 года). Среднее значение индекса массы тела — 26,3 кг/м². Средний показатель максимального диаметра фистулы составил 10,7 мм (от 2 до 25 мм). Преимущественной причиной развития ПМС явилось КС и определена в 93% ($n=14$). В 1 (7%) наблюдении фистула развилась вследствие лучевого повреждения тканей. Пациентки рандомизированы, согласно классификации Jóźwik and Jóźwik, по клиническим проявлениям. К I типу отнесены 4 (27%) пациентки, ко II типу — 9 (60%) больных, III тип определен у одной женщины. Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей наблюдалась в 53% ($n=8$) случаев. Синдром хронической тазовой боли отмечался у 4 (27%) больных. Болевой синдром не превышал 6 баллов по шкале ВАШ. Все пациентки прооперированы видеоэндоскопическим доступом, 5 (33%) женщин с использованием робототехники, 10 (67%) больных лапароскопическим доступом.

Результаты. Рецидивов ПМС не зарегистрировано ни в одном случае, период наблюдения от 4 нед. до 10 лет. Ни в одном случае не были определены показания к гистерэктомии. Стерилизация была проведена двум женщинам по согласованию с ними. Средняя продолжительность оперативного вмешательства при робот-ассистированном подходе составила 118 мин (от 80 до 140 мин). При лапароскопическом доступе — 125,5 мин (90–160 мин); $p>0,05$. Средняя продолжительность госпитализации при роботическом доступе — 5,2 дня (от 4 до 8 дней). При лапароскопическом — 6,7 дня (от 5 до 10 дней); $p>0,05$. Интраоперационная кровопотеря не превышала 130 мл, при лапароскопии — 97 мл, а при робот-ассистированном подходе — 82 мл ($p>0,05$). Интраоперационных и послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo не наблюдалось в обеих группах данного исследования. Таким образом, статистически значимой разницы в результатах фистулопластики ПМС между робот-ассистированным доступом и лапароскопическим не обнаружено.

Заключение. Результаты малоинвазивного видеоэндоскопического оперативного лечения ПМС не отличаются от открытой фистулопластики и напрямую зависят от своевременной диагностики, соблюдения строгих алгоритмов оперативного лечения и опыта врача вне зависимости от вида доступа.

Ключевые слова: пузырно-маточный свищ, урогенитальные свищи, реконструкция свища, фистулопластика, лапароскопическая, робот-ассистированная фистулопластика

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Медведев В.Л., Опольский А.М. Малоинвазивные методы оперативной коррекции пузырно-маточных свищей. Урология. 2023;2:58–64

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.58-64>

Введение. Пузырно-маточные свищи (ПМС) — это редко встречающееся заболевание, в связи с чем врачи испытывают трудности в адекватной диагностике и лечении. Причиной развития данного заболевания в 83–93% является кесарево сечение (КС) [1]. Необходимо отметить, что чаще ПМС развивается при нижнесеgmentарном доступе, а каждое последующее КС увеличивает риск развития заболевания на 30% [2, 3]. Интересно знать, что с XIX в. по 1997 г. было диагностировано всего 796 ПМС во всем мире, что подтверждает ограниченное число наблюдений и отсутствие достаточного

количества данных для полноценного мета-анализа и разработки точных алгоритмов диагностики и лечения пациентов. Необходимо отметить, что большинство данных мировой литературы по проблеме ПМС содержит демонстрацию отдельных клинических наблюдений либо крайне малую выборку больных [4, 5]. Стремительно растущее количество женщин с ПМС в последние десятилетия связано с расширением показаний и увеличением числа выполненных КС.

Заболевание характеризуется нефизиологическим сообщением между просветом мочевого пузыря и телом либо

шейкой матки. Данное заболевание характеризуется не только патогномичными проявлениями, но и достаточной социальной значимостью, в ряде случаев вызывая инконтиненцию, приводящую к стойкой медико-психологической дезадаптации пациенток и резкому нарушению качества жизни и бесплодию [6]. Среди всех урогенитальных фистул ПМС встречается с частотой от 1 до 16,4% [7, 8].

Впервые данное заболевание описал профессор Юссеф в 1957 г. и в мировой литературе обозначается как синдром Юссефа. В той же работе Юссеф описал основные клинические проявления, характерные для ПМС, которые остаются актуальными до сегодняшнего дня. Основной жалобой пациенток с данным синдромом является циклическая меноурия и аменорея. В своей работе автор описал причины отсутствия недержания мочи при данной патологии, он основывался на механизме сфинктер/клапан, локализующегося в перешейке матки [9]. Стоит отметить, что механизм инконтиненции при сообщении мочевого пузыря и тела матки был описан позже, который в своей основе имеет особенности физиологии менструального цикла. Установлено, что большую часть цикла внутриматочное давление выше, чем внутрипузырное, что и обуславливает подтекание мочи из шейки матки. И лишь малую часть цикла внутрипузырное давление выше внутриматочного, при котором у пациентки сохраняется функция удержания мочи и самостоятельного мочеиспускания [10]. Важное клиническое значение имеет нередкая хронизация инфекции мочеполовой системы и необходимость в длительных курсах антибактериальной терапии в периоды обострения [11, 12].

В 2000 г. Józwiak и Józwiak была предложена первая и до настоящего времени единственная специфичная классификация ПМС, которая позволяет стратифицировать пациенток на три группы по клиническим проявлениям. В I тип предложено включать пациенток с аменореей и циклической меноурией без подтекания мочи. Таким образом, истинный синдром Юссефа можно отнести к I типу ПМС. Ко II типу относятся больные циклической меноурией с сохранением регулярных менструаций и присутствием недержания мочи, а III тип ПМС характеризуется только наличием подтекания мочи с сохранением регулярной менструации и отсутствием меноурии [13].

На сегодняшний день известно, что ПМС являются ятрогенными фистулами. Для минимизации рисков образования фистулы необходимо знать причины развития данного заболевания при выполнении КС, которые подробно описаны и включают [8, 14–17]:

- 1) Необнаруженный разрыв мочевого пузыря во время экстренного кесарева сечения. Часто происходит при начавшихся родах и сопряжено с неполной мобилизацией мочевого пузыря и недостаточной ревизией после родоразрешения.
- 2) Непреднамеренное прошивание стенки мочевого пузыря при наложении швов на стенку матки.
- 3) Нарушение кровоснабжения основания мочевого пузыря, которое развивается вследствие множества вмешательств, чаще имеет значение при повторных и последующих КС.

В литературе описаны и другие причины развития ПМС, к ним относятся затяжные роды, использование щипцов, родоразрешение через естественные пути после предыдущего КС, ручное извлечение плаценты, применение вакуум-экстрактора, предлежание плаценты, иссечение кисты Гартнера, лучевая терапия, травма таза, миграция внутриматочной спирали, передняя кольпорафия, абляция эндо-

метрия, иссечение некротизированной фибромы матки, туберкулез, актиномикоз, поражение матки инвазией злокачественной опухоли [11, 18–21].

В одном клиническом наблюдении описан ПМС как следствие аномалии развития мочеполовой системы, а именно агенезией влагалища с циклической меноурией [22].

Диагностический поиск ПМС характеризуется патогномичной клинической картиной, которая в преимущественном большинстве включает циклическую примесь крови в моче (меноурию), реже сопровождается аменореей. В случае наличия указанных выше факторов разницы внутриполостного давления матки и мочевого пузыря у пациенток отмечается недержание мочи. Стоит помнить, что описаны случаи отсроченного развития клинических симптомов через 30 лет после КС [23].

Дальнейшая верификация заболевания должна сопровождаться объективными методами обследования. Наиболее специфичным является уретроцистоскопия с хромоцистоскопией с введением контрастного препарата. Данный вид исследования позволяет оценить локализацию, размер, направление фистулы, а также исключить компрессию устьев мочеточников с возможностью их одномоментного дренирования при наличии показаний. Менее специфичным, но достоверным методом является выполнение СКТ/МРТ (спиральной компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии) цистографии, по результатам которого можно не только оценить затек контрастного вещества в тело/шейку матки при тугом наполнении мочевого пузыря, но и оценить анатомию мочевыводящих путей, обозначить анатомические ориентиры для оптимизации оперативного лечения, а также исключить опухолевые поражения зоны оперативного интереса [8, 11, 24].

Консервативное лечение ПМС малоэффективно. Jówik и Jówik в своем обзоре литературы описали 41 наблюдение самостоятельного закрытия мочепузырно-маточной фистулы из 796, что составляет всего лишь 5,1%. Авторы описывают эффективность консервативной терапии в 28%, но для получения подобных результатов необходимо включать в подобную стратегию лечения пациенток с максимальным диаметром свища до 2 мм и в обязательном порядке проводить гормональную терапию с целью достижения медикаментозной аменореи ($p < 0,001$) [4].

Золотым стандартом лечения ПМС является оперативное закрытие фистулы. В отсутствие лучевых поражений эффективность данной методики достигает 90% вне зависимости от доступа. При данном подходе есть возможность выполнять симультанные оперативные вмешательства, гистерэктомия, но только при наличии строгого установочных показаний. Если стоит исключительная задача по закрытию свища и сохранению матки, в таком случае от превентивной экстирпации матки стоит воздержаться [24]. Описано предположение, что наилучшие результаты оперативного закрытия ПМС возможно достигнуть при работе смешанными бригадами с участием урологов и гинекологов [25].

Ранние и отсроченные результаты малоинвазивных видеоэндоскопических (лапароскопического, робот-ассистированного) доступов при фистулопластике ПМС не отличаются от открытой хирургии, но только при условии достаточного опыта хирургической бригады. Преимуществами лапароскопического и робот-ассистированного доступов являются малоинвазивность оперативного вмешательства; менее интенсивный болевой синдром, что в свою очередь ведет к уменьшению необходимости применения нарко-

А. Цистоскопическая картина ПМС



Б. Затека индигокармина в мочевой пузырь через свищ, введенного в шейку матки



Рис. 1. Уретроцистоскопия и хромогистерография

тических анальгетиков; меньшая кровопотеря с минимизацией вероятности переливания компонентов донорской крови; более контролируемые анатомические ориентиры, позволяющие проводить операцию более прецизионно; сокращает длительность госпитализации; снижает риски инфекционных осложнений послеоперационных ран; косметический вид. Недостатки подобного доступа: дорогостоящее оборудование, длительная кривая обучения специалистов, необходимость большого опыта в видеоэндоскопической хирургии и навыка интракорпорального шва [26–28]. Также описаны единичные наблюдения трансвагинальной реконструкции ПМС [29].

Цель исследования: оценить эффективность оперативного лечения ПМС с применением малоинвазивной техники.

Материалы и методы. В период с 2010 по 2021 г. в условиях ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края была выполнена фистулопластика ПМС 15 пациенткам. Возраст больных варьировал от 18 до 37 лет ($\mu=26,4$ года). Определено среднее значение индекса массы тела – $26,3 \text{ кг/м}^2$. Максимальный диаметр фистулы составил $\mu=10,7 \text{ мм}$ (от 2 до 25 мм). Преимущественной причиной развития ПМС явилось КС и определена в 93% ($n=14$). При этом после первичного КС свищ развился у 2 (13%) пациенток, после повторного КС – 33% ($n=5$), и в 7 (47%) наблюдениях причиной раз-

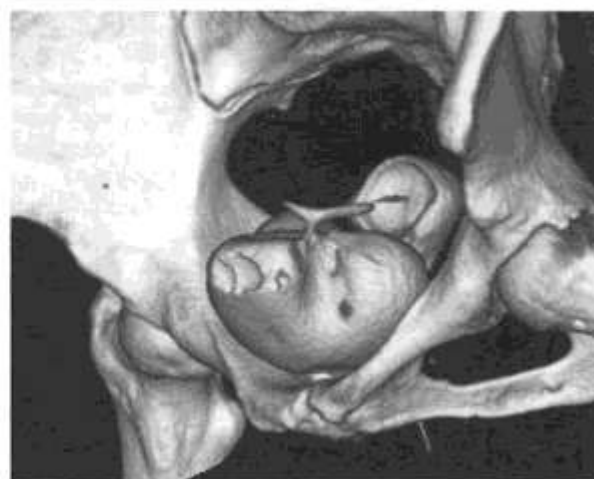


Рис. 2. СКТ признаки затека контрастного препарата

вития фистулы явилось третье КС. Лишь в 1 (7%) наблюдении фистула развилась вследствие лучевого повреждения тканей. Пациентки были рандомизированы, согласно классификации Józwiak и Józwiak, по клиническим проявлениям. К I типу отнесены 4 (27%) пациентки, ко II типу – 9 (60%) больных, III тип определен у 1 женщины. Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей наблюдалась у 8 больных. Перед оперативным вмешательством все больные были санированы, согласно микробиологическому анализу мочи с чувствительностью к антибиотикам. Синдром хронической тазовой боли отмечался у 4 (27%) больных. У данной когорты болевой синдром не превышал 6 баллов по шкале ВАШ.

Больные были полноценно обследованы. Во всех клинических наблюдениях ПМС был верифицирован путем уретроцистоскопии и гистерографии с контрастным препаратом индигокармин 5% – 5 мл (рис. 1).

Исследование проводилось под внутривенной анестезией, в асептических условиях устанавливался уретральный катетер в цервикальный канал 10–12Fr, через который вводилось 5,0 мл 5%-ного раствора индигокармина и одновременно выполнялась цистоскопия на объеме мочевого пузыря 200 мл. При введении индигокармина в полость матки из свища появлялась струйка красителя.

По данным СКТ либо МРТ цистографии, с тугим наполнением мочевого пузыря затек контрастного вещества в полость матки диагностирован в 12 (80%) случаях (рис. 2).

Всем пациенткам проведено оперативное закрытие моче-пузырно-маточных фистул видеоэндоскопическим доступом. 33% ($n=5$) женщин были прооперированы с использованием робототехники, 67% ($n=10$) лапароскопическим подходом.

Как при роботической, так и при лапароскопической фистулопластике троакары устанавливались в типичных точках для хирургии малого таза (рис. 3).

У всех пациенток, включенных в исследование, отмечался распространенный спаечный процесс брюшной полости и малого таза. Первым этапом производился адгезиолизис. Далее рассекалась париетальная брюшина в проекции пузырно-маточного перехода для широкой диссекции анатомических структур (рис. 4).

Во всех случаях мобилизация стенки мочевого пузыря и стенки матки производилась до визуализации ПМС (рис. 5) и далее циркулярно для возможности широкого иссечения рубцовых тканей. В 13 наблюдениях свищи локализовались

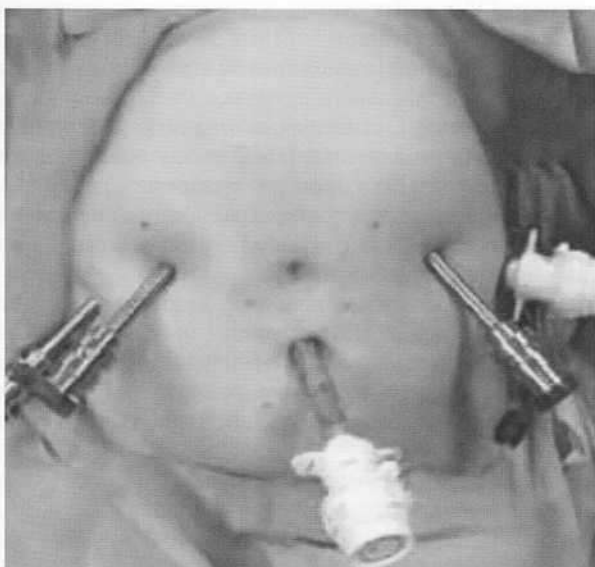


Рис. 3. Локализация троакаров

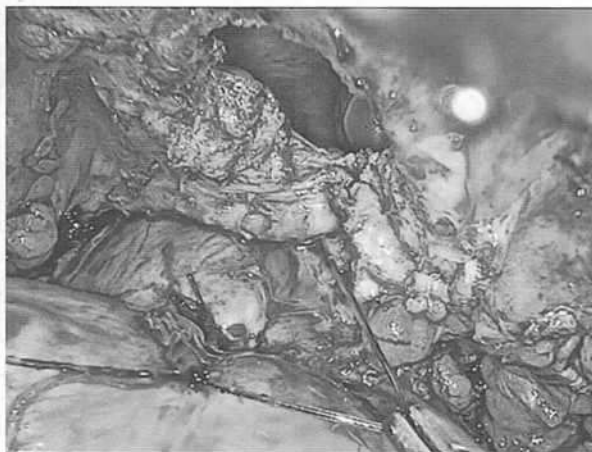


Рис. 4. Мобилизация мочевого пузыря и тела матки



Рис. 5. Пузырно-маточный свищ

А. Ушивание стенки матки



Б. Ушивание стенки мочевого пузыря



Рис. 6. Ушивание дефектов мочевого пузыря (А) и матки (Б)

в зоне нижнего сегмента матки, в двух — фистула располагалась в шейке матки. Для точной идентификации просвета полости матки в цервикальный канал устанавливался буж Гигара, что значительно облегчало точную локализацию и размер фистулы. После достижения достаточной мобилизации стенки мочевого пузыря и матки выполнялось парافистульное иссечение рубцовых тканей. В последующем производилось поэтапное раздельное ушивание дефекта матки и стенки мочевого пузыря двухрядным непрерывным швом нитью V-Lос 3/0 (рис. 6). После закрытия дефекта выполнялась проверка герметичности мочевого пузыря введением 200 мл физиологического раствора.

При обоих доступах соблюдались все принципы фистулопластики и оперативные вмешательства проводились по идентичным методикам. В 14 наблюдениях удалось мобилизовать лоскут большого сальника как материала для разграничения органов и предотвращения их контакта, что, по нашему мнению, является одним из основополагающих моментов профилактики рецидива заболевания (рис. 7). Далее проводилась санация брюшной полости и во всех случаях устанавливался дренаж в Дугласово пространство.

Результаты. Оценка результатов оперативного лечения проводилась на основании развития рецидивов в раннем и отсроченном послеоперационном перио-

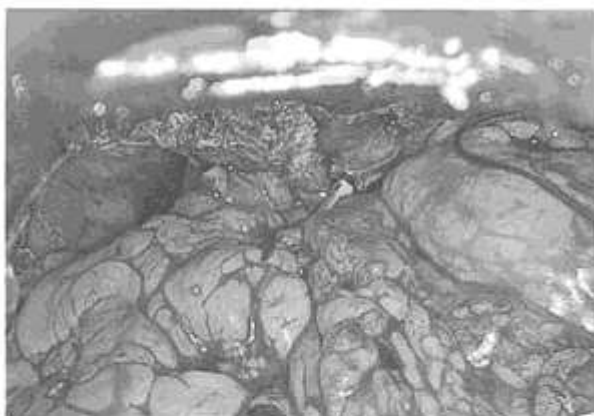


Рис. 7. Лоскут большого сальника заведен и фиксирован в глубине пузырно-маточного промежутка

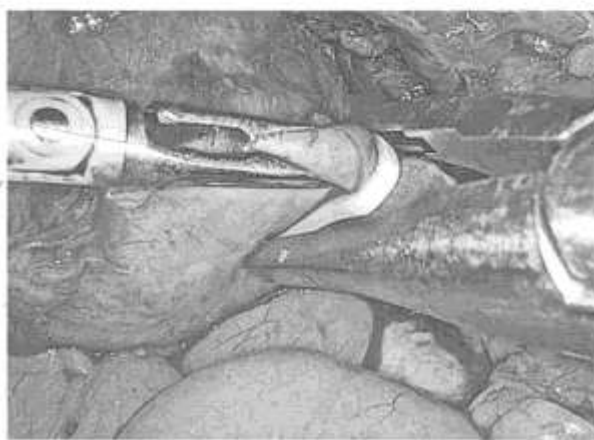


Рис. 8. Клипирование маточных труб

дах, а также по продолжительности оперативного вмешательства, госпитализации, степени болевого синдрома после операции и сроках дренирования мочевого пузыря.

Из 15 прооперированных пациенток рецидивов ПМС в объеме настоящего наблюдения не зарегистрировано ни в одном случае, период наблюдения составил от 4 нед. до 10 лет. Оценка проводилась по клиническим показателям восстановления циклической менструации, отсутствия меноурии, нивелирования недержания мочи при его наличии перед фистулопластикой, а также по герметичности мочевого пузыря при контрольной СКТ цистографии и с сохранением матки. Стоит отметить, что ни в одном наблюдении не были определены показания к гистерэктомии. Стерилизация была проведена двум женщинам по согласованию с ними. На момент операции у них было по три живых ребенка (рис. 8).

Средняя продолжительность оперативного вмешательства при робот-ассистированном подходе составила 118 мин (от 80 до 140 мин), при лапароскопическом доступе — 125,5 мин (100–160 мин); $p > 0,05$. Средняя продолжительность госпитализации при роботическом доступе составила 5,2 дня (от 4 до 8 дней), при лапароскопическом — 6,7 дня (от 5 до 10 дней); $p > 0,05$. Болевой синдром явился также статистически незначимым при сравнении доступов.

Интраоперационная кровопотеря у всех 15 больных не превышала 130 мл. При лапароскопическом доступе средний показатель составил 97 мл (от 50 до 130 мл), а при робот-ассистированном подходе — 82 мл (от 30 до 110 мл); $p > 0,05$.

Таким образом, статистически значимой разницы в результатах фистулопластики ПМС между робот-ассистированным доступом и лапароскопическим не обнаружено.

Интраоперационных и послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo не наблюдалось в обеих группах данного исследования.

Обсуждение. Одним из наиболее важных результатов оперативного лечения ПМС является отсутствие рецидива заболевания и возможность сохранения матки. Изучив немногочисленные данные мировой литературы, нами были определены условия успешной фистулопластики, которые включают:

1. Адекватный адгезиолизис и мобилизацию стенки мочевого пузыря и матки.
2. Широкое разделение слоев.
3. Полноценное иссечение рубцовых тканей.
4. Послойное двурядное ушивание матки и мочевого пузыря.
5. Отсутствие натяжения по линии шва.
6. Герметичность швов.
7. Тонкий резорбирующийся шовный материал.
8. Достижение полного гемостаза.
9. Использование большого сальника в качестве межтканевого протектора.

Немаловажно помнить, что, несмотря на соблюдение всех вышеуказанных правил, основным условием удовлетворительного результата оперативного лечения ПМС остается достаточный опыт хирургической бригады в лапароскопической, роботической хирургии при вмешательствах на органы малого таза, свободное владение методиками как трансвезикальной, так и экстравезикальной фистулопластики.

В нашем наблюдении не определено статистически значимой разницы в результатах фистулопластики ПМС при лапароскопическом и робот-ассистированном доступах. С учетом вышесказанного возможно предположить, что выбор доступа должен определяться лишь предпочтением и наличием опыта оперирующего хирурга.

Оценив мнения и результаты лечения ПМС урогинекологов всего мира, мы определили возможность наступления беременности не ранее чем через 2 года после фистулопластики, однако решение о возможности беременности решается индивидуально с учетом хирургических особенностей при оперативном закрытии ПМС. При этом важно помнить, что, по мнению разных авторов, вероятность наступления беременности варьируется от 25 до 37,5% [8, 30].

В нашем наблюдении все пациентки были прооперированы одним хирургом с соблюдением всех принципов фистулопластики ПМС. Полученные нами результаты позволяют объективно утверждать прямую корреляцию опыта врача с отсутствием рецидива заболевания и возможностью сохранить матку при оперативном закрытии фистулы. Продолжительность оперативного вмешательства во многом зависела от выраженности спаечного процесса брюшной полости и малого таза, а также от распространенности рубцового процесса и различной протяженности интракорпоральных швов матки и мочевого пузыря.

Заключение. Результаты малоинвазивного видеондоскопического оперативного лечения ПМС не отличаются от

открытой фистулопластики и напрямую зависят от своевременной диагностики, соблюдения сроков оперативного лечения, адекватной предоперационной подготовки пациентов, учета интраоперационных особенностей фистулопластики и опыта врача вне зависимости от вида доступа. Необходимо стремиться к сохранению матки в отсутствие абсолютных показаний к гистерэктомии и предлагать женщинам хирургическую стерилизацию при наличии высоких рисков рецидива ПМС при наступлении повторной беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Loran O.B., Sinyakova L.A., Dementieva A.V. Genitourinary fistulas in women in the XXI century. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2008;8(S9):38b–40. Russian (Лоран О.Б., Синякова Л.А., Деметиева А.В. Мочеполовые свищи у женщин в XXI веке. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008;8(S9):38b–40).
- Hadzi-Djokic J.B., Pejic T.P., Colovic V.C. Vesicouterine fistula: Report of 14 cases. BJU Int. 2007;100:1361–1363. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07067.x>
- Tancer M.L. Vesicouterine fistula: A review. Obstet Gynecol Surv. 1986;41:743–53. <http://dx.doi.org/10.1097/00006254-198612000-00001>
- Józwick M., Józwick M. Spontaneous closure of vesicouterine fistula. Account for effective hormonal treatment. Urol Int. 1999;62(03):183–187. Doi: 10.1159/000030388.
- Hodonou R., Hounnasso P.P., Biaou O., Akpo C. Vesicouterine fistula: report on 15 cases at Cotonou University Urology Clinic. Prog Urol 2002;12(04):641–645.
- Symeonidis E.N., Sdralis E., Symeonidis A., Georgiadis C., Kalyvas V., Malioris A., et al. Vesicouterine Fistula (VUF) as a Rare Urogenital Complication Managed with Delayed Surgical Repair: A Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Obstetrics and Gynecology. 2018;1–4. Doi: 10.1155/2018/2394896
- Bettez M., Breault G., Carr L., Le Mai T. Early versus delayed repair of vesicouterine fistula. Canadian Urological Association Journal. 2011;5(4):52–55.
- Yip S.K., Leung T.Y. Vesicouterine fistula: an updated review. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1998;9(05):252–256. Doi: 10.1007/BF01901500.
- Youssef A.F. Menouria following lower segment cesarean section. Am J Obstet Gynecol. 1957;73(4):759–767. Doi: 10.1016/0002-9378(57)90384-8.
- Ingelman-Sundberg A. The effect of urine on the endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2007;99(01):4–5. Doi: 10.1016/j.ijgo.2007.05.001.
- Rao M.P., Dwivedi U.S., Datta B., et al. Post caesarean vesicouterine fistulae – Youssef syndrome: our experience and review of published work. ANZ J Surg. 2006;76(04):243–245. Doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03591.x
- Turhan F., Erbay E., Penbegil N., Kuyumcuoglu U. Minimal invasive treatment of vesicouterine fistula: a case report. Int Urol Nephrol. 2007;39(03):791–793. Doi: 10.1007/s11255-006-9076-7.
- Józwick M., Józwick M. Clinical classification of vesicouterine fistula. Int J Gynaecol Obstet 2000;70(03):353–357. Doi: 10.1016/S0020-7292(00)00247-2.
- Józwick M., Józwick M., Lotocki W. Vesicouterine fistula – an analysis of 24 cases from Poland. Int J Gynaecol Obstet. 1997;57(2):169–172. Doi: 10.1016/S0020-7292(97)02837-3
- Ali-El-Dein B., El-Tabey N., El-Hefnawy A., et al. Diagnosis, treatment and need for hysterectomy in management of postcaesarean section vesicouterine fistula. Scand J Urol. 2014;48(5):460–65. Doi: 10.3109/21681805.2014.903511
- Czerwinski F., Pilarczyk K., Kozik W. Vascularization of the posterior wall of the urinary bladder in women after past cesarean section in light of microangiographic studies. Ginekol Pol. 1992;63(8):398–403 (in Polish).
- Ikechebelu J.I., Ugboaja J.O., Okeke C.F. Post-caesarean vesicouterine fistula (Youssef syndrome): report of two cases. J Obstet Gynaecol Res 2011;37(7):912–915. Doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01428.x
- Majeed S.M., Subhani S.S. An unusual case of Youssef's syndrome (vesicouterine fistula) and its relationship with placenta percreta. J Coll Physicians Surg Pak. 2007;17(3):168–169.
- Nouira Y., Feki W., Rhouma S.B., et al. Vesicouterine fistula as a complication of forceps delivery: a case report. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005;16(6):512–514. Doi: 10.1007/s00192-005-1288-3/
- Setübal A., Clode N., Bruno-Pulva J.L., et al. Vesicouterine fistula after manual removal of placenta in a woman with previous cesarean section.

- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999;84(1):75–76. Doi: 10.1016/S0301-2115(98)00305-4.
- Rooney K.E., Cholhan H.J. Vesico-uterine fistula after endometrial ablation in a woman with prior cesarean deliveries. Obstet Gynecol. 2010;115(2 Pt 2):450–451. Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c846eb
- Erman-Akar M., Ozkan O., Ozkan O., et al. Uterine preservation and vaginal reconstruction in a patient with congenital vaginal agenesis presenting with cyclic menouria. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2011;18(6):163–164. Doi: 10.1016/j.jmig.2011.08.634.
- Ugurlucan F.G., Bastu E., Bakir B., Yalcin O. Vesicouterine fistula presenting with urinary incontinence 30 years after primary Cesarean: Case report and review of the literature. Can Urol Assoc J. 2014;8(1-2):E48–E50. Doi: 10.5489/cuaj.1225.
- Porcari A.B., Zicari M., Zecchini Antoniolli S., et al. Vesicouterine fistulas following cesarean section: report on a case, review and update of the literature. Int Urol Nephrol. 2002;34(03):335–344. Doi: 10.1023/A:1024443822378.
- Kottász S., Gergely I. Successful pregnancy after surgical repair of vesico-uterine fistula. Int Urol Nephrol. 1986;18(03):289–298. Doi: 10.1007/BF02082716.
- Maioli R.A., Macedo A.R., Garcia A.R., Almeida S.H., Rodrigues M.A. Laparoscopic repair for vesicouterine fistulae. Int Braz J Urol. 2015;41(05):1030–1031.
- Ramalingam M., Senthil K., Pai M., Renukadevi R. Laparoscopic repair of vesicouterine fistula—a case report. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008;19(05):731–733. Doi: 10.1007/s00192-007-0480-z.
- Das Mahapatra P., Bhattacharyya P. Laparoscopic intraperitoneal repair of high-up urinary bladder fistula: a review of 12 cases. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007;18(06):635–639. Doi: 10.1007/s00192-006-0215-6.
- Jundi K., Gauruder-Burmester A., Wildt B., Tunn R. Vaginal repair of a vesico-uterine fistula type I (Jozwick) after caesarean section. Zentralbl Gynakol. 2004;126(04):286–288. Doi: 10.1055/s-2004-822839
- Lotocki W., Józwick M., Józwick M. Prognosis of fertility after surgical closure of vesicouterine fistula. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;64(01):87–90. Doi: 10.1016/0301-2115(95)02251-1

Поступила 13.07.2022

Принята в печать 11.01.2023

Received 13.07.2022

Accepted 11.01.2023

— Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

MINIMALLY INVASIVE METHODS OF SURGICAL RECONSTRUCTION OF VESICUTERINE FISTULAS

V.L. Medvedev^{1,2}, A.M. Opolsky²

¹FGBOU VO Kuban State Medical University of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; ²GBUZ Scientific and Research Institute of Regional Clinical Hospital №1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

Corresponding author: A.M. Opolsky – Ph.D., urologist at the GBUZ Scientific and Research Institute of Regional Clinical Hospital №1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia; e-mail: opolartem@gmail.com

Introduction. Vesicouterine fistula (VVF) is a rare disease. In 83–93% of cases it develops due to caesarean section. VVF is characterized by non-physiological communication between the bladder and the uterus. This disorder has a significant social impact, causing incontinence, persistent medical and psychological maladaptation. The gold standard for treating VVF is surgical reconstruction. Early and late results of minimally invasive approaches do not differ from open procedure, but only if the surgical team has sufficient experience.

Aim. To evaluate the efficiency of surgical treatment of VUF using a minimally invasive technique.

Materials and methods: From 2010 to 2021 a total of 15 patients with VVF were treated. The age of the patients varied from 18 to 37 years (mean 26.4 years). The average body mass index was 26.3 kg/m². The mean maximum fistula diameter was 10.7 mm (from 2 to 25 mm). The predominant cause of VVF was cesarean section (93%; n=14). In one case (7%), radiation-induced VVF was seen. Patients were randomized according to the Józwick and Józwick classification based on clinical manifestations. A type I of VVF was diagnosed in 4 patients (27%),

type II in 9 patients (60%), type III in one woman. Recurrent urinary tract infection was observed in 53% ($n=8$) of cases. Four women were complaint of chronic pelvic pain syndrome (27%). The pain score on VAS did not exceed 6 points. All patients were undergone to minimally invasive procedures, including robot-assisted approach ($n=5$; 33%) and laparoscopic access ($n=10$; 67%).

Results. During the follow-up from 4 weeks to 10 years there was no recurrence of VVF. No indications for hysterectomy were found in any of the cases, however, it was carried out in two women after obtaining the informed consent. The average duration of robot-assisted procedure was 118 min (80–140), compared to 125.5 min (90–160) for laparoscopic access ($p>0.05$). The average length of stay after robotic procedure was 5.2 days (range 4 to 8 days) and 6.7 days (from 5 to 10 days; $p>0.05$), respectively. Intraoperative blood loss did not exceed 130 ml. The mean value for laparoscopy was 97 ml, compared to 82 ml for robot-assisted approach ($p>0.05$). In both groups, there were no intra- and postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification. Thus, there was no significant difference in the results of VVF closure between robot-assisted and laparoscopic approaches.

Conclusion. The results of minimally invasive surgical reconstruction of VVF do not differ from open procedure and depend on timely diagnosis, adherence to strict surgical techniques, and surgical experience, regardless of the approach.

Key words: vesicouterine fistula, urogenital fistulas, fistula reconstruction, laparoscopic, robot-assisted fistula reconstruction

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Medvedev V.L., Opolsky A.M. Minimally invasive methods of surgical reconstruction of vesicouterine fistulas. Urologiya. 2023;2:58–64

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.58-64>

Информация об авторах:

Медведев В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, заместитель главного врача по урологии ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

Опольский А.М. — к.м.н., врач-уролог ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия; e-mail: opolartem@gmail.com

Author information:

Medvedev V.L. — Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Urology of FGBOU VO Kuban State Medical University of Minzdrav of Russia, Deputy Chief on Urology of GBUZ Scientific and Research Institute of Regional Clinical Hospital №1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

Opolsky A.M. — Ph.D., urologist at the GBUZ Scientific and Research Institute of Regional Clinical Hospital №1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia; e-mail: opolartem@gmail.com

ПОДПИСКА

УРОЛОГИЯ

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2023 год:

Годовая подписка
3 198 руб. 00 коп.

Первое полугодие
1 779 руб. 00 коп.

УРОЛОГИЯ

4

• МОСКВА •

2022

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/>

ASSESSMENT OF PRESCRIBING PRACTICES IN OVERACTIVE BLADDER PHARMACOTHERAPY ACROSS DIFFERENT SPECIALTIES OF INDIA: A PRESCRIPTION TREND ANALYSIS

¹ Gujarat Technological University, Ahmedabad, India; ² SIIB, Pune, Maharashtra, India; ³ International Journal of Diabetes and Endocrinology, Ahmedabad, Gujarat, India; ⁴ Department of Anaesthesiology, Sardar Vallabhbhai Patel Institute of Medical Science and Research, Ellisbridge, Ahmedabad, Gujarat, India

Corresponding author: Krunal Vishavadia – Gujarat Technological University, Ahmedabad, India; e-mail: krunalvishavadia@gmail.com

Purpose: To assess the prescribing practices for overactive bladder (OAB) pharmacotherapy based on the prescription trend analysis across different specialties of India.

Methods: IQVIA (Quintiles and IMS Health) secondary sales audit (SSA), as well as a prescription audit for antimuscarinics and beta-3 adrenoceptor agonists (mirabegron) from 2014 to 2021, were analyzed. The data includes SSA data of various antimuscarinics like solifenacin, oxybutynin, tolterodine, darifenacin, trospium and mirabegron change in the prescription trend of antimuscarinics and mirabegron across different specialties; prescribers overlap analysis for solifenacin and mirabegron among Indian urologists were also analyzed.

Results: Urologists' prescription rates of OAB drugs were 65% in 2016 and 54% in 2021. The rate of OAB medication prescription by non-urologist was highest from the surgeon (11%), followed by gynecologists (9%) and consultant physicians (8%) in 2021. In addition, among OAB medication prescription rates for antimuscarinics were 100% in 2016 and 58% in 2021 whereas for mirabegron, it was 0% in 2016 and 42% in 2021. Solifenacin was most frequently prescribed anticholinergics, followed by oxybutynin, tolterodine, darifenacin, and trospium. The proportion of prescribers of OAB medication among urologists was 38% in 2016 and 33% in 2021. Exclusive prescribers of solifenacin were 748 in 2018 and 739 in 2021 at the urologist, whereas for mirabegron, it was 961 in 2018 and 934 in 2021. The compound annual growth rate for prescription of the last 6 years (from 2016–2021) for solifenacin and mirabegron was -3% and 8% respectively.

Conclusions: Urology remained a top prescribing specialty for OAB drugs, although prescription share increased at surgeon and consultant physician. OAB medicines prescriptions by urologists are shifting from leading antimuscarinic solifenacin to beta-agonist mirabegron. Data from this study will ultimately lead to the OAB medication preference by the specialist that could lead to more advanced OAB management.

Key words: Overactive bladder, Prescription analysis, IQVIA database, Antimuscarinics, Mirabegron

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Vishavadia K., Solanki S., Prajapati H., Sharma M. Assessment of Prescribing Practices in Overactive Bladder Pharmacotherapy across Different Specialties of India: A Prescription Trend Analysis. *Urologia*. 2023;2:66–72
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.2.66-72>

Introduction. There are a variety of symptoms associated with an overactive bladder (OAB), which include urgency, frequency, and nocturia, with or without urge urinary incontinence (UI) [1]. OAB is also associated with decreased quality of life and a high economic cost to society [2].

International Continence Society (ICS) estimates that 12.8% of women and 10.8% of men suffer from OAB; the prevalence of frequency, urgency, and urge incontinence (UI) rises with age [3, 4]. Men's UI was significantly lower than women's. There is a 10–42% prevalence in India, with a progressive increase in prevalence from the third to seventh decade of life (5.6%, 14.2%, 27.3%, 34.3%, and 39%, respectively) [5].

Behavioral and self-control training and other OAB treatment methods are regarded as first-line options for reducing urine incontinence in patients. Antimuscarinics or β_3 adrenoceptor agonists are popular treatments for OAB if behavioral changes fail to alleviate symptoms [6]. Some of India's most commonly prescribed OAB medications among antimuscarinics are solifenacin, oxybutynin, tolterodine, darifenacin, trospium and mirabegron and among anti-adrenoceptor agonists, mirabegron is most common (Table 1) [7].

Antimuscarinics prevent the contraction of the smooth muscle wall around the bladder. Stimulation of the acetylcholine muscarinic M3 receptors in the detrusor muscle wall usually results in micturition. Solifenacin and darifenacin are muscarinic receptor antagonists that only affect the M3 receptor. Oxybutynin and tolterodine are non-selective antimuscarinics that affect all muscarinic receptors, which causes dry mouth [9]. As a beta-3 agonist, mirabegron relaxes the detrusor muscles and enhances bladder storage capacity without affecting voiding contractions. As a result, mirabegron can assist in alleviating the symptoms of OAB [10]. According to a report by the Urological Society of India, OAB is most commonly treated with antimuscarinic or beta-3 adrenoceptor agonists. Most patients with stress urine incontinence turn to the serotonin noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine [5, 11].

The objective of the present study is to assess the prescribing practices for OAB pharmacotherapy especially antimuscarinic and beta-3 adrenoceptor agonists, based on the prescription trend analysis across different specialties of India. Moreover, we expect that the accumulation of data from this study will eventually lead to evidence-based medicine that can lead to more advanced OAB treatments irrespective of medical specialties.

Materials and Methods. Data source and setting. From August 2016 to August 2021, we have been using IQVIA Medical Audit Data (formerly IMS Health) to track the urological preparation (G04B) prescription rates for primary care physicians in India who work in the private sector [12]. In more than 100 countries, IQVIA, a non-profit organization, collects market intelligence and disseminates it. Medical audit data monitor prescriptions written by allopathic doctors in private practices. Data were gathered from a random sample of 4600 healthcare practitioners from 23 metropolitan areas of India (over 1 million population), 128 Class 1 cities (population over 100,000), and 1A cities (population fewer than 100,000). A national sample of prescriptions written by doctors in cities with populations greater than one million was drawn from the original data [13].

The data use the European Pharmaceutical Market Research Association's (EphMRA) anatomical therapeutic classification (ATC), not the World Health Organization's (WHO) ATC classification. The diagnoses reported on prescriptions are also not coded for the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). In addition, because the data does not include prescriptions written in the public sector, our analysis only includes outpatient prescription samples from that sector. Last but not least, IQVIA makes the data available to us in aggregate form, processed, and extrapolated to reflect national prescription practices.

Outcome measure. Study focused on the number of antimuscarinic and mirabegron prescribed each year as a primary outcome measure. In addition, study estimated and reported prescriptions by specialty and molecule. For each molecule, number prescribers or their specialties were evaluated.

Statistical analysis. Study used the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, to code prescription diagnosis data from an IQVIA medical audit (ICD-10 classification; version: 2016) [13]. Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification of antimuscarinics and beta-3 adrenoceptor agonists recommended

for the related diagnosis have been coded to the 3rd level of WHOCC's proposed drug statistics methodology (ATC index-2016) [14]. By searching an online index using keywords in the diagnosis given in the medical audit data, taken directly from the prescription, the diagnosis was assigned an ICD 10 code.

The consumption of Urological preparation (ATC code: G04B), especially antimuscarinics and beta-3 adrenoceptor agonists, as defined in the annual prescription. The medicines prescribed were categorized into these subgroups (ATC codes): solifenacin (G04B0B), darifenacin (G04B07), tolterodine (G04B03), oxybutynin (G04B06), trospium (G04B0A) & mirabegron (G04B0H). Several specialists (Urologist, Nephrologist, Gynaecologist, General Surgeon, Consultant physician) prescribing the above molecules were measured as a prescriber. Also checked the overlap pattern among key molecule's prescription at urologist's level. We used software Microsoft Excel 2013 to perform statistical analysis.

Ethics considerations. The data used had no identifiers for the patients. So current study does not require Ethical Committee approval.

Results. Prescription and prescriber data of various antimuscarinics and beta-3 adrenoceptor agonists were analyzed for 6 MAT periods starting from MAT Aug'16 to MAT Aug'21.

In 2016, for OAB treatment, 84% of prescriptions were generated by the top 4 specialties, i.e., urologist, consultant physician, gynecologist & general surgeon, which reduced to 82% in 2021 with a compound annual growth rate (CAGR) of -2%. In MAT 2021, the urologist is the leading specialty prescribing OAB drugs, with a 54% prescription share. General surgeon contributes 11%, while gynecologist and consultant physician has a 9% & 8% prescription share, respectively (Table 2).

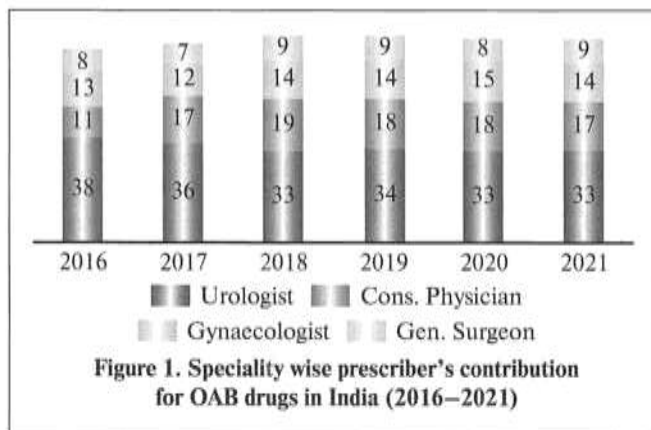
In the last 6 MAT periods, the urologist's prescription share reduced from 65% to 54%, whereas the general surgeon's prescription share increased from 5% to 11%.

In 2016, 38% of urologists were contributed 65% of prescriptions in the OAB drug market, which reduces to 33% and 54% in

Treatment of Non-Neurogenic Overactive Bladder (OAB) in adults [1, 8]

Table 1

First-Line Treatments	Behavioral Therapies	Bladder training Bladder control strategies Pelvic floor muscle training Fluid management
Second-Line Treatments	Pharmacologic Management	Antimuscarinic Solifenacin Oxybutynin Tolterodine Darifenacin Trospium Propiverine Fesoterodine Beta-3 adrenoceptor agonists Mirabegron Vibegron Serotonin noradrenaline reuptake inhibitor Duloxetine
Third-Line Treatments	PTNS and Neuromodulation	Intradetrusor onabotulinumtoxinA (100U) Peripheral tibial nerve stimulation (PTNS) Sacral neuromodulation (SNS)
Fourth-Line Treatments	Augmentation Cystoplasty and Urinary Diversion	Augmentation cystoplasty or urinary diversion for severe, refractory, complicated OAB



2021, prescriber contribution and prescription contribution, respectively. At consultant physicians, prescriber contribution increases from 11% to 17%. Still, at the same time, prescription contribution does not grow at the same pace (6% to 8%), mainly because of low prescription per doctor per month (PDM). 8% of surgeons contributed around 5% prescriptions in 2016, which increased to 11% in 2021 due to a positive change in the number of prescriptions per doctor (Figure 1).

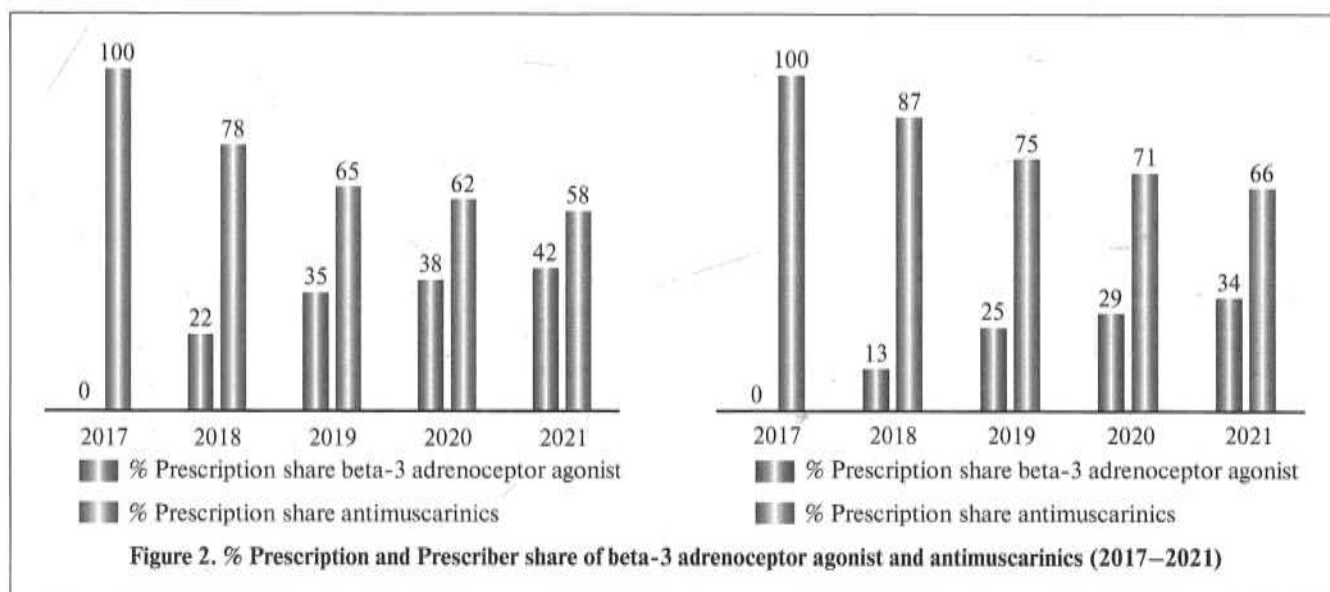
Antimuscarinics and beta-3 adrenoceptor agonists are the preferred drugs for the medical management of overactive bladder in India. Prescription share for antimuscarinics were

100% in 2017 & 58% in 2021 whereas for mirabegron, it was 0% in 2017 & 42% in 2021. Prescriber share data also reflect a similar trend, for antimuscarinics were 100% in 2017 & 66% in 2021 whereas, for mirabegron, it was 0% in 2017 & 34% in 2021 (Figure 2).

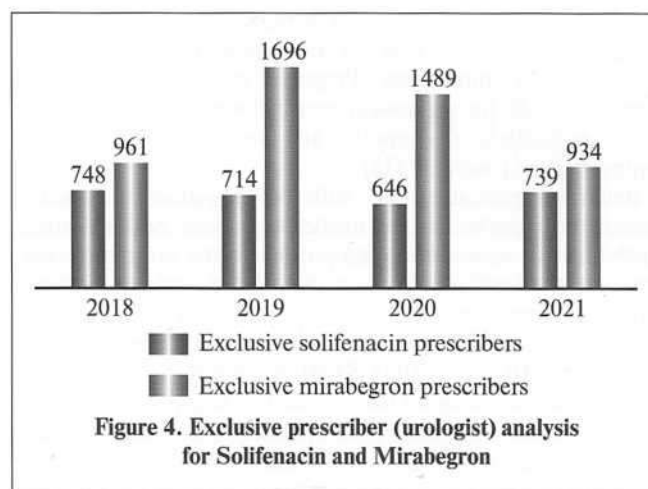
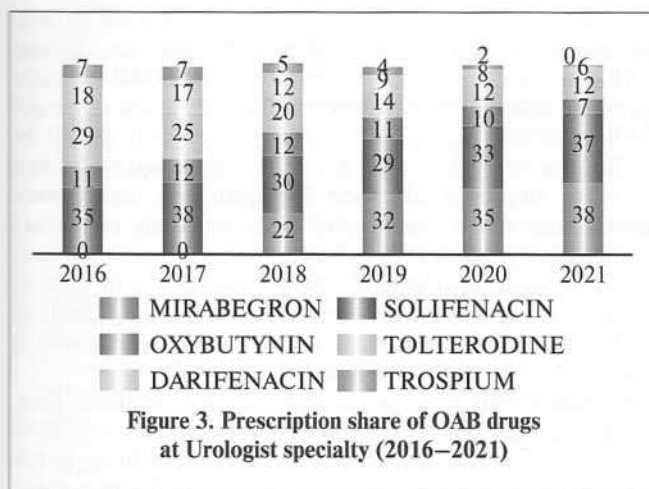
Before the launch of Mirabegron in the Indian market, solifenacin was the most preferred drug for the treatment of OAB, with a prescription share of up to 37% in 2017. Mirabegron was approved in India by Central Drugs Standard Control Organisation (CDSCO) in June 2017 & marketed by Nov 2017 15. Antimuscarinics lost their prescription share to mirabegron, whereas, mirabegron gained 42% prescription share with a CAGR of 8% in the OAB market (Table 3).

Solifenacin prescription share reduced from 36% to 33%, with a CAGR of -3% during 2016–2021. Major loss in prescription are from oxybutynin (19% - 7%), tolterodine (18% - 9%), and darifenacin (25% - 9%). MAT 2020 period experienced COVID-19 impact in terms of loss in prescription, applicable to all the molecules. Greater relative prescription loss at antimuscarinics than mirabegron indicates the change in prescribing habits or molecular shift in the overactive bladder market.

Urologists were the major specialty prescribing overactive bladder drugs & solifenacin was the most preferred molecule (38% prescription share) by the urologist in India before the launch of mirabegron. Tolterodine was the second preferred drug (29% prescription share) for OAB by urologists in 2016, but in



Specialty	2016		2017		2018		2019		2020		2021		CAGR
	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	
Urologist	1,350	65	1,460	63	1,667	59	2,060	63	1,423	59	1,040	54	-5%
Cons. Physician	128	6	157	7	198	7	218	7	193	8	150	8	3%
Gynecologist	154	7	169	7	220	8	192	6	198	8	166	9	2%
Gen. Surgeon	115	5	146	6	356	12	313	10	232	10	211	11	13%
TOTAL	2,090	100	2,332	100	2,846	100	3,273	100	2,425	100	1,909	100	-2%



2021, prescription share reduced to 12%. Darifenacin also lost the prescription share from 18% to 6% (Figure 3).

Solifenacin and mirabegron are the most prescribing molecules across the specialties and at urologists. Exclusive prescriber (urologist) analysis has worked out to understand the molecular shift at the prescriber level (Figure 4).

Before the launch of mirabegron, solifenacin dominates the OAB market. But after the launch of mirabegron, a sharp fall was observed in solifenacin prescribers and a significant gain in mirabegron prescribers. In recent years, few early adopters of mirabegron shifted again to solifenacin; also, many urologists prescribe both molecules. The downturn in solifenacin exclusive prescribers and up to gain in mirabegron exclusive prescribers show the molecular shift at the urologist level from solifenacin to mirabegron.

Discussion. The urology drug market contributes almost 1.6% to the Indian pharmaceutical market. Drugs for OAB contribute 7.3% of the total urology market. Although the prevalence of OAB in India ranges from 10–42% [16], the market size is minuscule, just 0.1% concerning the Indian pharmaceutical market [16].

Among Indian urologists, solifenacin (46.7%) is the most commonly prescribed drug for UI, according to a survey conducted by the Urological Society of India (November 2017). In the two months following the launch of mirabegron in India, a 4.5% preference was recorded, and its use patterns may change in the future [11].

The efficacy and tolerability data unveil the reason behind shifting the molecular preference of Indian clinicians within the antimuscarinics or antimuscarinics to mirabegron. Many studies have compared the efficacy and tolerability of antimuscarinics vs. mirabegron and solifenacin vs. mirabegron. The majority of studies concluded antimuscarinics/solifenacin are comparable with mirabegron in effectiveness, but mirabegron scores more on tolerability and thereby therapy adherence [17–21].

Solifenacin reported the highest persistence rate, 58% and 35%, over 3 months and 12 month period, respectively, versus other antimuscarinics [22]. Solifenacin is a combination of comparable efficacy, lesser side-effects and high therapy adherence, which may be a reason for the clinician's high preference towards solifenacin over other antimuscarinics.

Mirabegron is an oral adrenoceptor agonist that provides an alternative to antimuscarinics for patients with OAB, as phase III trials of mirabegron versus placebo found significant improvements in key efficacy measures (e.g., urinary incontinence and frequency of urination) [17]. Researchers compared antimuscarinics and mirabegron 50mg in patients with OAB by conducting a systematic literature review and network meta-analysis based on peer-reviewed articles published between 2000 and 2013. Mirabegron 50 mg was as effective as antimuscarinics (excluding solifenacin 10 mg) for urinary frequency, incontinence, and UI episodes, according to 44 RCTs involving 27,309 patients [23]. Mirabegron shows lesser AEs than antimuscarinics, which has been cited as a major

Molecule wise prescription & prescription share of OAB drugs in India (2016–2021)

Table 3

Drugs for OAB	2016		2017		2018		2019		2020		2021		CAGR
	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	Prescriptions in '000	% Share	
Mirabegron	0	0	0	0	636	22	1,129	35	926	38	796	42	8%
Solifenacin	747	36	871	37	802	28	1,001	31	798	33	633	33	-3%
Oxybutynin	390	19	476	20	474	17	386	12	252	10	133	7	-19%
Tolterodine	372	18	453	19	418	15	310	9	230	10	166	9	-15%
Darifenacin	532	25	490	21	487	17	428	13	210	9	177	9	-20%
Trospium	49	2	43	2	30	1	18	1	8	0	4	0	-39%
Total OAB Prescriptions	2,090	100	2,332	100	2,846	100	3,273	100	2,425	100	1,909	100	-2%

reason for better persistence and therapy adherence rate. 1-year persistence was 12%–25% for antimuscarinic treatment and 32%–38% for mirabegron. Proposed reasons for the lower persistence rate for antimuscarinics include higher bothersome AEs, particularly dry-mouth, and unmet expectations of antimuscarinic treatment [18].

Better symptomatic relief with patient satisfaction is the primary objective behind any medical treatment. Antimuscarinic fulfils the first requirement and provides better symptom relief, but patient satisfaction is less due to side effects. Patients switching from antimuscarinics to mirabegron for OAB have better outcomes if their baseline OAB symptom scores are higher, such as the OAB-SS and IPSS-S [24]. According to a retrospective cohort study, Mirabegron may reduce the antimuscarinic drug's dosage and thus improve NDO treatment's long-term efficacy [25]. High therapy adherence, comparable efficacy, and lower side effects could be why clinicians shift their preference from solifenacin to mirabegron.

Recently CDSCO has approved a fixed-dose combination of solifenacin and mirabegron [26]. The randomized, multicentre Synergy trial studied the long-term safety and efficacy of the combination of mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder compared to monotherapy. The study concluded that the treatment with a combination of solifenacin 5mg and mirabegron 50mg over one year in patients with OAB symptoms was well tolerated and had improved symptoms [27]. Allison et al. claimed that adding mirabegron to antimuscarinic could significantly improve OAB symptoms; adding mirabegron to existing treatments could prevent higher doses of antimuscarinics [28]. In the Indian market, the mirabegron/solifenacin combination pack was introduced in late 2019, whereas the fixed-dose combination was launched in July 2021. Currently, 5 companies are marketing such a combination in the Indian market.

The cost of therapy is another factor affecting therapy adherence for long-term treatment in chronic conditions like OAB. Treatment with mirabegron is more cost-effective than antimuscarinics, leading to higher therapy adherence in cost-conscious patients [29].

OAB is a common disease that causes serious problems such as UTIs, skin infections, bladder stones, falling/fractures in the elderly, sleep disturbances, adverse effects on quality of life, and depression [30]. OAB is often accompanied by chronic diseases such as hypertension and diabetes. It is common for elderly incontinence patients to be managed by a non-urologist, especially in rural areas [31]. Our research demonstrates that non-urologists prescribe older generation antimuscarinics like oxybutynin and darifenacin (oxybutynin prescription share at MAT Aug'21, 15% at consultant physician, 7% at general surgeon & 3% at gynecologist vs. 3% at urologist; darifenacin prescription share at MAT Aug'21, 34% at gynecologist vs. 3% at urologist); additionally, there is a lower prescription rate of mirabegron, a relatively newer class of OAB drug (mirabegron prescription share at MAT Aug'21, 31% at consultant physician, and 37% at gynecologist vs. 49% at urologist). The symptoms of OAB are more likely to be severe in elderly patients, and management by urologists is even more crucial. By analyzing the prescription patterns in this study, we found that the expertise of non-urologists concerning OAB is poor, and prescriptions are outdated considering the availability of more tailored, state-of-the-art medications that could be used in the management of OAB. It is expected that the number of drugs to be used due to various diseases and the OAB drugs used will also be increased. Monitoring and management issues related to the treatment of OAB are fundamentally social problems as the frequency and number of drug exposures will increase along with the

side effects of the drug itself and side effects caused by drug interactions. Both urologists and non-urologists can manage OAB, but if a non-urologic expert tries to treat OAB alongside a chronic disease, the management should be based on proper OAB treatment guidelines and prescriptions that should be verified scientific value, merit, and defects of selected medication regimens. Improved education and qualitative management are required in the treatment of OAB, especially in primary physicians, regardless of their specialties. Furthermore, there should be more awareness to improve the quality of care for OAB patients. If the treatment procedure, such as drug selection, medication selection, and medication adherence, is essential, it is advisable to consult with a urologist.

Limitation. Our study is not deprived of limitations. First, the database did not offer detailed, patient-level data on OAB management; only limited OAB data could be included in this study, representing a source of bias. Second, the database didn't provide detailed, patient-level clinical data regarding OAB, like prostate volume or uroflowmetry parameters. The patient may be taking antimuscarinics or mirabegron for storage lower urinary tract symptoms or other bladder/prostate complications, which was not defined and all prescriptions claimed broadly for OAB. Third, in this study, we could not reflect longitudinal data regarding treatment disruptions or poor treatment due to poor drug adherence. Fourth, IQVIA data were extrapolated to a population of Indian physicians using inverse proportional weight. In doing this, it is assumed that the stable panel generally represents other practices, pharmacies, and hospitals for which IQVIA did not have reliable data. Minor difference in the stable panel creates significant differences in final data output. Fifth, the current study only evaluates prescriptions and prescribers trends of two major classes of drugs, i.e., antimuscarinics and beta-3 adrenoceptor agonists used for the treatments of OAB. No other pharmacotherapy has been evaluated. Despite limitations, our study comprehensively evaluated the change in practicing trends of OAB management.

Conclusion. Urology remained a top prescribing specialty for OAB drugs, although prescription share increased at surgeon and consultant physician specialty. OAB medicines prescriptions by urologists are shifting from leading antimuscarinic solifenacin to beta-agonist mirabegron. Other non-urologist specialties like consultant physicians, general surgeons, and gynecologists continue to prescribe antimuscarinics as a preferred drug for OAB. Antimuscarinics' prescription share shows a downtrend due to the high incidence of side effects and lowers therapy adherence compared with mirabegron. Among Indian specialists, mirabegron emerges as a promising treatment option for overactive bladder. Recently approved fixed-dose combination of antimuscarinic, solifenacin and beta-3 adrenoceptor agonist, mirabegron is the newer approach in OAB management in India. Data from this study will ultimately lead to the OAB medication preference by the specialist that could lead to improved OAB management. Improved education and qualitative management are required in the treatment of OAB, especially in non-urologists based on proper OAB treatment guidelines and prescriptions that should be verified by scientific value, merit, and defects of selected medication regimens to improve the quality of care for patients.

REFERENCE

1. Wróbel, A. Overactive bladder syndrome pharmacotherapy: future treatment options. *Menopausal Rev.* 2015;4:211–217.
2. Lee U.J. et al. Defining and Managing Overactive Bladder: Disagreement Among the Experts. *Urology.* 2013;81:257–262.
3. Irwin D. E. et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five

Countries: Results of the EPIC Study. Eur. Urol. 2006;50:1306–1315.

4. Moorthy P., Lapitan M. C., Quek P. L. C., Lim P. H. C. Prevalence of overactive bladder in Asian men: an epidemiological survey. BJU Int. 2004;93:528–531.
5. Sinha S. et al. The urological society of India guidelines for the evaluation and management of nonneurogenic urinary incontinence in adults (executive summary). Indian J. Urol. 2019;35:185–188.
6. Gulur D.M., Drake M.J. Management of overactive bladder. Nat. Rev. Urol. 2010;7:572–582.
7. Central Drugs Standard Control Organization. CDSCO List of Approved New Drugs. 2021. Available at: https://cdsco.gov.in/openscms/openscms/en/Approval_new/Approved-New-Drugs/. (Accessed: 3rd June 2021)
8. Gormley E.A. et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. J. Urol. 2012;188:2455–2463.
9. Chitman Blair K., Bosch J.L. Solifenacin: Treatment of overactive bladder. Drugs of Today. 2004;40:343.
10. Mandpe P., Prabhakar B., Shende P. Potential of Mirabegron and its Extended-release Formulations for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome. Curr. Drug Metab. 2020;21:79–88.
11. Sinha S. et al. The Urological Society of India survey on urinary incontinence practice patterns among urologists. Indian J. Urol. 2018;34:202–210.
12. Candore G. et al. Can We Rely on Results From IQVIA Medical Research Data UK Converted to the Observational Medical Outcome Partnership Common Data Model? Clin. Pharmacol. Ther. 2020;107:915–925.
13. Farooqui H.H., Mehta A., Selvaraj S. Outpatient antibiotic prescription rate and pattern in the private sector in India: Evidence from medical audit data. PLoS One. 2019;14:1–11.
14. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). 2016. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>. (Accessed: 9th June 2021)
15. CDSCO. Recommendations of the SEC (Reproductive & Urology) made in its 25.2017; 6–8.
16. IQVIA India. IQVIA Industry Highlights AUG-20. IQVIA Inst. Hum. Data Sci. 2000;5.
17. Kelleher C. et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur. Urol. 2018;74:324–333.
18. Yeowell G. et al. Real-world persistence and adherence to oral antimuscarinics and mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): a systematic literature review. BMJ Open 2018;8:e021889.
19. Chapple C. R. et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. Eur. Urol. 2017;72:389–399.
20. Wagg A.S. et al. Persistence and adherence with mirabegron vs antimuscarinics in overactive bladder: Retrospective analysis of a UK General Practice prescription database. Int. J. Clin. Pract. 2017;71:e12996.
21. Batista J.E. et al. The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. Ther. Adv. Urol. 2015;7:167–179.
22. Wagg A., Compion G., Fahey A., Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. BJU Int. 2012;110:1767–1774.
23. Maman, K. et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: A systematic literature review and mixed treatment comparison. Eur. Urol. 2014;65:755–765.
24. Liao C.-H., Kuo H.-C. High satisfaction with direct switching from antimuscarinics to mirabegron in patients receiving stable antimuscarinic treatment. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4962.
25. Krebs J., Pannek J., Rademacher F., Wöllner J. Real-World Effects of Mirabegron in Patients with Chronic Neurogenic Detrusor Overactivity – A Retrospective Cohort Study. Res. Reports Urol. 2020;12:187–192.
26. CDSCO. Recommendations of the SEC (Reproductive & Urology) made in its 59th meeting. Cent. Drugs Stand. Control Organ. 2021;6–8.
27. Gratzke C. et al. Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). Eur. Urol. 2018;74:501–509.
28. Allison S.J., Gibson W. Mirabegron, alone and in combination, in the treatment of overactive bladder: real-world evidence and experience. Ther. Adv. Urol. 2018;10:411–419.
29. Nazir, J. et al. Cost-Effectiveness of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Agents for the Treatment of Adults with Overactive Bladder in the United Kingdom. Value Heal. 2015;18:783–790.
30. Alana Biggers M.D. Overactive Bladder (OAB) Complications. Healthline. 2017. Available at: <https://www.healthline.com/health/overactive-bladder-complications>.
31. Liu R.-T. et al. Prevalence of Overactive Bladder and Associated Risk Factors in 1359 Patients With Type 2 Diabetes. Urology. 2011;78:1040–1045.

Поступила 29.06.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 29.06.2022

Accepted 26.10.2022

Authors' Contributions

Krunal Vishavadia – contributed to the conceptual design of the work, data analysis, and interpretation and drafted the work. Sandip Solanki – substantially contributed to the data analysis and work revision. Hiren Prajapati, Madhu Sharma – contributed to supervision and validation of work. All authors have read and approved the manuscript.

Ethics approval and consent to participate. The data we used had no identifiers for the patients. We, therefore, did not require ethical approval for our study.

Funding. The authors received no specific funding for this work.

Competing interests. The authors have declared that no competing interests exist.

ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ГИПЕРАКТИВНОМ МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ СПЕЦИАЛИСТАМИ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ В ИНДИИ: АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ В НАЗНАЧЕНИИ

Krunal Vishavadia¹, Sandip Solanki², Hiren Prajapati³,
Madhu Sharma⁴

1Технологический университет Гуджарата, Ахмадабад, Индия; 2Институт управления бизнесом «Симбиоз», Пуна, Махараштра, Индия; 3Международный журнал диабета и эндокринологии, Ахмадабад, Гуджарат, Индия; 4Отделение анестезиологии, Институт медицинских наук и исследований им. Сардара Валлабхаи Пателя, Элвис бридж, Ахмадабад, Гуджарат, Индия

Автор для связи: Krunal Vishavadia – Gujarat Technological University, Ahmedabad, India; e-mail: krunalvishavadia@gmail.com

Цель: оценить характер назначения лекарственных препаратов при гиперактивном мочевом пузыре специалистами различного профиля в Индии.

Материалы и методы: проанализированы результаты вторичного аудита по продажам (Quintiles and IMS Health), а также аудита назначения антимускариновых препаратов и агониста бета-3-адренорецепторов (мирабегрона) с 2014 по 2021 г. Аудит проводился для оценки тенденций в использовании солифенацина, оксибутинина, толтеролина, дарифенацина, троспия и мирабегрона представителями различных специальностей; кроме того, проанализированы назначения урологами солифенацина и мирабегрона.

Результаты: урологи выписали 65% препаратов для лечения ГАМП в 2016 г. и 54% в 2021 г. Среди других специалистов, чаще всего в 2021 г. выписывали препараты хирурги (11%), гинекологи (9%) и врачи-консультанты (8%). Кроме того, 100% назначенных лекарств в 2016 г. составили антимускариновые средства (мирабегрон – 0%), а в 2021 г. на их долю пришлось 58% (мирабегрон – 42%). Самым частым антимускариновым препаратом был солифенацин, далее оксибутинин, толтеродин, дарифенацин и троспий. В 2016 г. препараты для лечения ГАМП выписывали 38% урологов, а в 2021 г. – 33%. Только солифенацин назначали 748 урологов в 2018 г. и 739 в 2021 г., а мирабегрон – 961 и 934 соответственно. Ежегодная динамика в количестве назначений за последние 6 лет (с 2016 по 2021 г.) для солифенацина и мирабегрона составила -3% и 8% соответственно.

Закключение: урология по-прежнему чаще всего назначают препараты для лечения ГАМП, хотя их также выписывают хирурги и врачи-консультанты. Отмечается тенденция к назначению вместо антимускариновых препаратов бета-агониста мирабегрона. На основании результатов данного исследования специалисты станут чаще использовать лекарственную терапию при ГАМП, что приведет к более эффективному оказанию помощи.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, анализ назначений, базы данных IQVIA, антимускариновые препараты, мирабегрон

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Vishavadia K., Solanki S., Prajapati H., Sharma M. Оценка характера назначения лекарственных препаратов при гиперактивном мочевом пузыре специалистами различных специальностей в Индии: анализ тенденций назначений. Урология. 2023;2:66–72

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.66-72>

Author information:

Krunal Vishavadia – Gujarat Technological University, Ahmedabad, India; e-mail: krunalvishavadia@gmail.com

Sandip Solanki – SIIB, Pune, Maharashtra, India; e-mail: sandip.solanki@siib.ac.in

Hiren Prajapati – Editorial Board Member, International Journal of Diabetes and Endocrinology, Ahmedabad, Gujarat, India; e-mail: hiprajapati4042@gmail.com

Madhu Sharma – Department of Anaesthesiology, Sardar Vallabhbhai Patel Institute of Medical Science and Research, Ellisbridge, Ahmedabad, Gujarat, India; e-mail: dr.madhusharma90@gmail.com

Информация об авторах:

Krunal Vishavadia – Технологический университет Гуджарата, Ахмадабад, Индия; E-mail: krunalvishavadia@gmail.com

Sandip Solanki – Институт управления бизнесом «Симбиоз», Пуна, Махараштра, Индия; E-mail: sandip.solanki@siib.ac.in

Hiren Prajapati – член редакционного совета, Международный журнал диабета и эндокринологии, Ахмадабад, Гуджарат, Индия; E-mail: hiprajapati4042@gmail.com

Madhu Sharma – отделение анестезиологии, Институт медицинских наук и исследований им. Сардара Валлабххай Пателя, Эллис бридж, Ахмадабад, Гуджарат, Индия; E-mail: dr.madhusharma90@gmail.com

Вклад авторов

Krunal Vishavadia – принимал участие в концептуальном проектировании работы, анализе и интерпретации данных, а также подготовил проект исследования. Sandip Solanki – внесла значительный вклад в анализ данных и редакцию. Hiren Prajapati, Madhu Sharma – контролировали и проверяли работу. Все авторы прочитали и одобрили материал.

Этическое одобрение и согласие на участие.

В используемых данных нет личной информации пациентов, поэтому нам не требовалось этического одобрения для исследования.

Источник финансирования.

Авторы не получали финансирования для проведения этой работы.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

И. В. Виноградов^{1,2}, М. Ю. Габлия², Д. С. Rogozin³, О. Х. Тажетдинов⁴,
Е. Г. Новикова^{5,6}, Д. М. Фатеев⁷, Ю. В. Олефир⁸, Г. М. В. Эстевеш¹

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ У МУЖЧИН С ПАТОСПЕРМИЕЙ НА ФОНЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, Москва, Россия; ² НКЦ репродуктивной и регенеративной медицины, Москва, Россия; ³ ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, кафедра общей и детской хирургии, Челябинск, Россия; ⁴ ООО «Краснодарский медико-биологический центр», Краснодар, Россия; ⁵ ООО «Клиника РДМЦ», Новосибирск, Россия; ⁶ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ⁷ ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики плюс», Ярославль, Россия; ⁸ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для связи: И. В. Виноградов — д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МИ РУДН, научный руководитель НКЦ репродуктивной и регенеративной медицины, Москва, Россия; e-mail: ivinogradov@mail.ru

Введение. Оксидативный стресс рассматривается как основная причина мужского бесплодия. Хирургическое лечение варикоцеле и устранение воспалительного процесса в добавочных половых железах могут способствовать снижению уровня оксидативного стресса, однако в большинстве случаев наряду с таким лечением проводится также антиоксидантная терапия. В настоящее время большое внимание как компоненту антиоксидантной терапии уделяется регуляторным пептидам ввиду наличия у них не только антиоксидантных, но также противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств. В настоящем исследовании была проведена оценка эффективности применения комплекса противомикробных пептидов и цитокинов Суперлимф® в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем оксидативного стресса.

Цель исследования: оценка эффективности применения комплекса противомикробных пептидов и цитокинов Суперлимф® в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем оксидативного стресса.

Материалы и методы. В рамках открытого проспективного многоцентрового исследования были набраны 30 пациентов с повышенным уровнем активных форм кислорода. Пациентам выполнялись исследования: спермограмма (ВОЗ-2010), MAR-тест, измерение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и оксидативного стресса. Все пациенты получали Суперлимф® 25 ЕД/сут. в течение 60 дней, также по показаниям назначались антибиотики и витамин Д. Двенадцать пациентов в качестве дополнения к антиоксидантной терапии также принимали БАДы с антиоксидантным действием. По окончании курса лечения спермиологические исследования выполнялись повторно.

Результаты. Терапия с использованием препарата Суперлимф® приводила к улучшению стандартных показателей спермограммы, снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, а также к снижению уровня оксидативного стресса. По окончании курса лечения определялось статистически значимое увеличение показателя концентрации сперматозоидов (46,8 [30; 87] против 62 [43–89], $p=0,002$). После лечения также отмечалось увеличение медианы показателя нормальной морфологии (3 [1; 7] против 4,5 [2; 9], $p=0,002$). Медиана показателя фрагментации ДНК сперматозоидов была ниже по сравнению с данным до лечения, тем не менее эта разница не достигла статистической значимости (19 [14; 26] против 15 [10,5; 19,5], $p=0,06$). На фоне терапии отмечалось статистически значимое снижение уровня оксидативного стресса как у пациентов, принимавших Суперлимф в качестве монотерапии (43 [27; 51] против 33 [22; 44], $p=0,005$), так и в составе комбинированной терапии с другими антиоксидантами (31 [22; 54] против 21 [12; 36], $p=0,009$).

Выводы. Применение препарата Суперлимф® способствует нормализации стандартных показателей спермограммы, снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и оксидативного стресса.

Ключевые слова: спермограмма, мужское бесплодие, оксидативный стресс

Для цитирования: Виноградов И.В., Габлия М.Ю., Rogozin Д.С., Тажетдинов О.Х., Новикова Е.Г., Фатеев Д.М., Олефир Ю.В., Эстевеш Г.М.В. Лечение инфертильности у мужчин с патоспермией на фоне оксидативного стресса. Урология. 2023;2:73–79
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.73-79>

Введение. Спермограмма является основным методом диагностики мужского бесплодия, который позволяет оценивать мужской репродуктивный потенциал. В течение последних 40 лет эксперты ВОЗ пытаются стандартизировать методику исследования эякулята. За это время выпущено уже шесть обновлений этого руководства, в каждом из которых делалась попытка интерпретировать имевшиеся

на момент публикации статистические данные для разделения популяции фертильных и бесплодных мужчин [1].

Авторы шестого издания отдельно подчеркнули значимость исследования уровня оксидативного стресса и посвятили отдельный подраздел этому исследованию. С учетом большого числа публикуемых исследований, говорящих о влиянии избыточной продукции активных форм

кислорода на мужскую фертильность, а также выделения многими авторами мужского бесплодия, вызванного оксидативным стрессом как отдельной клинической группы [2], исследование уровня окислительного стресса может стать в отдельных клинических ситуациях рутинным.

Sulagna Dutta и соавт. в 2019 г. опубликовали научную работу, включившую 46 обзоров, 1 мета-анализ и 18 оригинальных исследований по проблеме оксидативного стресса. Авторы нашли связь окислительного стресса с патоспермией, выявили, что в физиологических условиях уровень активных форм кислорода определяет процессы созревания сперматозоидов, нормальной конденсации хроматина и оплодотворения [3].

Zahra Beygi и соавт. в 2021 г., изучая роль окислительного стресса в развитии инфертильности, обнаружили, что почти у 50% всех бесплодных мужчин отмечались дисбаланс в уровне активных форм кислорода и повреждения ДНК сперматозоидов [4].

Общеизвестно, что у инфертильных мужчин помимо правильного спермиологического диагноза необходимо определить верный клинический диагноз. И мероприятия по лечению бесплодия в идеале должны начинаться с устранения клинических предпосылок их инфертильности.

Однако, говоря о мужском бесплодии, ассоциированном с повышенным уровнем активных форм кислорода (АФК), этот подход не всегда приемлем. Не рекомендовано оперировать пациентов с варикоцеле старше 40 лет из-за невысокой эффективности оперативного лечения. Много дискуссий относительно лечения хронических воспалительных процессов органов репродуктивной системы мужчин из-за репротоксичности антибиотиков и длительности подобного лечения [5].

Именно поэтому остается актуальной проблема поиска эффективных лекарственных препаратов с антиоксидантным действием.

Все антиоксиданты разделяют на антиоксиданты опосредованного и направленного действия. Первые способны снижать интенсивность свободно-радикального окисления только в биологических объектах, но неэффективны *in vitro*. Механизмы их действия различны: активация (реактивация) антиоксидантных ферментов; подавление в организме реакций, приводящих к образованию активных форм кислорода; сдвиг реакций свободно-радикального окисления в сторону образования менее реакционноспособных соединений; нормализация обмена веществ и т.д. Антиоксиданты направленного действия, наоборот, обладают непосредственными антирадикальными свойствами, которые можно обнаружить в тестах *in vitro* [6].

В подавляющем большинстве случаев используемые в клинике антиоксиданты — это гидрофобные соединения, способные к взаимодействию с радикалами, локализованными в основном в гидрофобной зоне мембран и липопротеинов. Однако первая острая фаза воспалительных заболеваний проходит в условиях гиперпродукции активных форм кислорода, локализованных в водной фазе, где наибольшей эффективностью обладают гидрофильные вещества, оказывающие влияние на концентрацию ионов двухвалентного железа [6].

Поэтому наибольшее распространение получили L-карнитины, токоферол, коэнзим Q10, производные 3-оксипиридина (мексидол), производные янтарной кислоты и некоторые другие [7].

Среди новых классов препаратов с антиоксидантной активностью можно выделить регуляторные пептиды, так

как появляется все больше публикаций об их благоприятном воздействии на оксидативный стресс [8].

Нами было проведено исследование по изучению антиоксидантной активности препарата Суперлимф, который представляет собой комплекс противомикробных пептидов и цитокинов.

Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров. Препарат обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций и предназначен для комплексного лечения воспалительных заболеваний урогенитального тракта, в том числе осложненных бактериальными и вирусными инфекциями [9].

Цель исследования: оценка эффективности применения комплекса противомикробных пептидов и цитокинов Суперлимф® в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем оксидативного стресса.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное многоцентровое исследование с включением 30 пациентов с инфертильностью, ассоциированной с повышенным уровнем активных форм кислорода, которым исследователями в рамках рутинной практики был назначен препарат Суперлимф в комплексной терапии. Длительность курса Суперлимф® — 25 ЕД/сут. (1 суппозиторий) ректально на ночь, 60 дней. Комплексная терапия назначалась исходя из клинических рекомендаций, утвержденных МЗ РФ. В ходе исследования пациентам по показаниям назначались антибиотики (левофлоксацин в дозировке 1000 мг в 2 приема в сутки), витамин Д в дозировке 4000 МЕ. Двенадцати пациентам с идиопатическим бесплодием назначались карнитин-содержащие БАДы.

Включались пациенты в возрасте от 18 до 45 лет с нарушением репродуктивной функции в форме олиго-, и/или астено-, и/или тератозооспермии, и/или повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов на фоне повышения уровня активных форм кислорода.

Средний возраст участников составил 32,4±3,27 года. Диапазон колебался от минимального в 21 год до максимального — 44 года. Поэтому демографические характеристики пациентов на ход исследования влияния оказать не могли.

Клинические диагнозы у пациентов с повышенным уровнем АФК: хронический бактериальный простатит — 11 человек; варикоцеле (при отказе пациента от оперативного лечения) — 7; идиопатическое бесплодие — 12 человек.

В исследование не включались пациенты со следующими сопутствующими заболеваниями: врожденные аномалии развития половых органов; острые воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы; нейрогенные дисфункции мочевого пузыря, склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, ДГПЖ. Также исключалось участие пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе наличие антиспермальных антител (MAR-IgG >50%); хроническим алкоголизмом/наркоманией; не способных адекватно отвечать на вопросы исследователя, заполнять необходимые документы и принимать исследуемый препарат.

После определения соответствия пациента критериям включения/исключения и подписания пациентом письменного согласия на участие в исследовании собирался

СУПЕРЛИМФ®

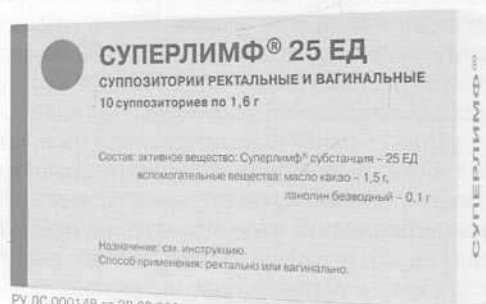
стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

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 МАР-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)



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021



Многогранность природного содержания!

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

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

1. Инструкция по медицинскому применению

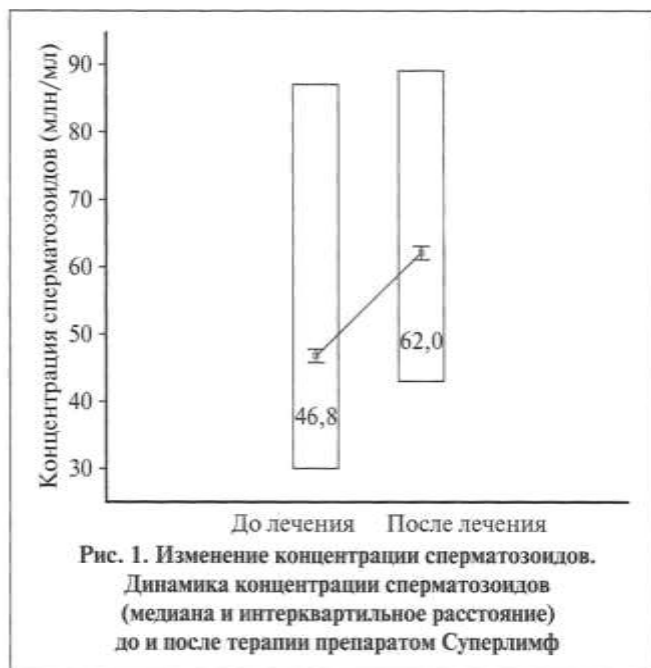
2. Ковальчук Л.В., Ганюковская Л.В., Лаврова В.Ф., Бардавич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro" // Журнал ЖМЗМ. - 2005. - №1 - С.57-60.
3. Ковальчук Л.В., Ганюковская Л.В., Никанорева Л.В., Долгачев Е.Н., Щетковитова О.Н. "От аутолимфоцитотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимф" // Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганюковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвичев С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты" // Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.
5. Овечкин Р.И., Попова А.Ю., Второвина В.В., Мурадян А.А., Галимов С.И. "Применение комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов при мужском бесплодии и хроническом простатите", журнал Урология 2022 №



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва, ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +7 (495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

www.superlimf.ru





анамнез, проводился физикальный осмотр. Пациентам выполнялась спермограмма (по ВОЗ-2010), определение MAR-теста Ig G; продукция активных форм кислорода (АФК/ROS) в нативной сперме; продукция активных

форм кислорода (АФК/ROS) отмытыми сперматозоидами; микробиологическое исследование спермы на аэробные микроорганизмы с чувствительностью к антибиотикам; проводилось исследование ПЦР-13 мазка из уретры; определялась фрагментация ДНК сперматозоидов.

На контрольном визите оценивалась комплаентность, выполнялась спермограмма (по ВОЗ-2010), продукция активных форм кислорода (АФК/ROS) в нативной сперме; определялась фрагментация ДНК сперматозоидов.

Полученные клинические и лабораторные данные регистрировались в бумажных ИРК и сводились в единый электронный документ.

Оценка безопасности проводилась на основании зарегистрированных нежелательных явлений.

Так как распределение большинства показателей отличалось от нормального, для описательной статистики использовались медиана (среднее) и интерквартильное расстояние (распределение). Сравнение параметров до и после лечения проводилось при помощи теста Уилкоксона (для сравнения парных параметров в непараметрической статистике).

Результаты исследования. Основные результаты исследования представлены в *таблице*.

При наборе в исследование олигозооспермия была зафиксирована у 3 из 30 пациентов. В контрольной спермограмме олигозооспермия отмечена только у одного пациента. В группе пациентов, принимавших только Суперлимф, и в группе пациентов, которым дополнительно были назначены антиоксиданты, отмечена положительная динамика (см. *рис. 1*). Среднее значение концентрации сперматозоидов выросло с 46,8 [30; 87] до 62 [43; 89] млн/мл, что стало статистически значимым отличием ($p=0,002$).

Подвижность сперматозоидов является достаточно важным показателем спермограммы и доказанно снижается у пациентов с ОС. Тем интереснее было отметить факт улучшения подвижности сперматозоидов у всех пациентов. Причем значимого влияния именно антиоксидантной терапии по сравнению с Суперлимфом выявлено не было. Подвижность улучшалась и при монотерапии Суперлимфом за счет снижения уровня АФК в эякуляте. Хотя среднее значение (медиана) прогрессивной подвижности повысилось незначительно (с 33,5 до 36%) и это отличие не стало статистически значимым ($p=0,09$), мы отметили, что у 9 из 15 (60%) пациентов с исходной астенозооспермией показатель прогрессивной подвижности пришел в норму, что заметно по распределению параметра. Интерквартильное расстояние изменилось со значения [18; 49] до значения [29; 48], и это можно наблюдать на *рис. 2*.

Изменение уровня морфологически нормальных сперматозоидов обусловлено физиологией процесса апоптоза.

Динамика параметров эякулята до и после терапии препаратом Суперлимф

Т а б л и ц а

	До лечения		После лечения		p (тест Уилкоксона)
	мин-макс	медиана (ИК)	мин-макс	медиана (ИК)	
Концентрация (млн/мл)	8-230	46,8 [30; 87]	12-480	62 [43; 89]	0,002
Прогрессивная подвижность (%)	0-82	33,5 [18; 49]	10-65	36 [29; 48]	0,09
Морфология (%)	0-11	3 [1; 7]	0-18	4,5 [2; 9]	0,002
АФК-тест (RLU/sec)	20-207	38,5 [26; 54]	2-101	25 [17; 42]	0,0002
Фрагментация ДНК (%)	2-38	19 [14; 26]	2-49	15 [10,5; 19,5]	0,06
MAR-тест (%)	0-24	4,5 [1; 6]			
АФК без антиоксидантов (RLU/sec)	21-186	43 [27; 51]	11-101	33 [22; 44]	0,005
АФК с антиоксидантами (RLU/sec)	20-207	31 [22; 54]	2-63	21 [12; 36]	0,009

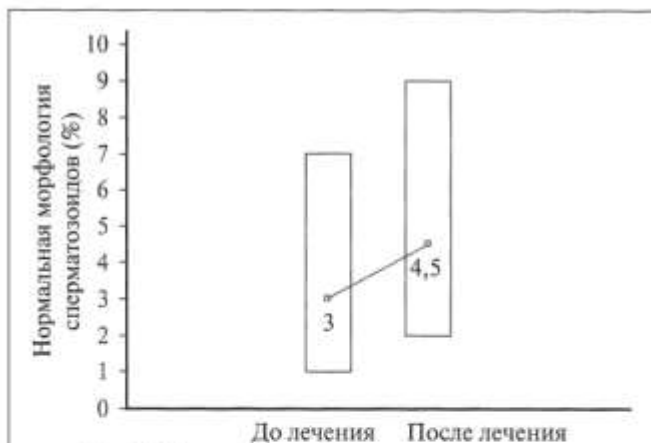


Рис. 3. Изменение морфологии сперматозоидов. Динамика пропорции нормальной морфологии сперматозоидов (%), медиана и интерквартильное расстояние) до и после терапии препаратом Суперлимф



Рис. 4. Изменение фрагментации ДНК сперматозоидов. Динамика индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (%), медиана и интерквартильное расстояние) до и после терапии препаратом Суперлимф

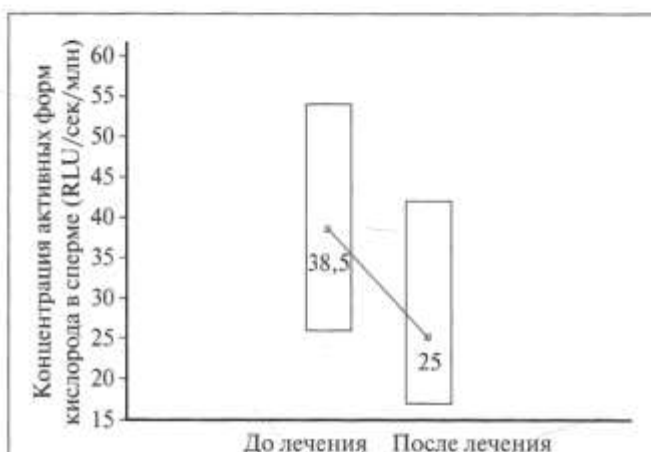


Рис. 5. Изменение уровня АФК. Динамика уровня окислительного стресса в эякуляте (RLU/сек, медиана и интерквартильное расстояние) до и после терапии препаратом Суперлимф

Этот показатель наиболее сложно поддается коррекции. Достаточно часто требуется более значимый временной интервал лечения для приведения этого показателя к значениям клинической нормы.

Положительная динамика отмечалась у 23 из 30 пациентов (77%). Среднее значение нормальной морфологии повысилось с 3 [1; 7] до 4,5% [2; 9], что стало статистически значимым отличием ($p=0,002$). Также было отмечено, что морфологически нормальные формы более значимо повышались у пациентов, принимавших комплексную терапию.

Изменение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и уровня АФК. Помимо основных рутинных спермиологических тестов в настоящем исследовании оценивались показатели уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и уровня динамики АФК. Причем АФК отдельно оценивались у пациентов, принимавших комплексную терапию и монотерапию Суперлимфом. Эти показатели крайне важны, так как определяют репродуктивный потенциал пула морфологически нормальных подвижных сперматозоидов.

За безусловную норму нами были приняты пороговые значения в 15% для показателя фрагментации ДНК спер-

матозоидов и 20 RLU/s для максимально допустимого значения уровня АФК.

Среднемедианные показатели уровня фрагментации ДНК сперматозоидов в 19% [14; 26] до лечения опустились до среднемедианного показателя в 15% [10,5; 19,5] у пациентов в контрольных исследованиях. Данная динамика была заметной, но не стала статистически значимым отличием ($p=0,06$). Однако, учитывая, что значительную часть группы составляли пациенты с варикоцеле (без оперативного лечения), эту динамику можно считать безусловно положительной.

Терапия препаратом Суперлимф позволила снизить уровень АФК с 38,5 [26; 54] до 25 [17; 42] RLU/s (рис. 5), что стало статистически значимой динамикой ($p=0,0002$).

Суперлимф в монотерапии достоверно понизил уровень АФК у пациентов с хроническими воспалительными процессами и идиопатическим бесплодием до нормальных значений, но никак не влиял на снижение этого показателя у пациентов с варикоцеле.

Однако при добавлении антиоксидантов некоторая положительная динамика отмечалась и у этой категории больных варикоцеле.

Поскольку оценка динамики (ROS) являлась одной из основных задач исследования, важно было оценить не только абсолютные цифры, но и тенденции по клиническим группам (рис. 6).

Обсуждение и выводы. При аэробной активности клеток активные формы кислорода играют критическую роль для апоптоза. Окислительный стресс определяется дисбалансом процессов липопериокисления с повышением продукции АФК и снижением антиоксидантной защиты [2].

Активные формы кислорода влияют на мужскую фертильность путем непосредственного влияния на ДНК [4]. Изучение роли окислительного стресса в патогенезе позволило выделить группу так называемых свободно-радикальных заболеваний, список которых достаточно репрезентативен. Клинически наиболее часто выявляют повышение уровня АФК у пациентов с хроническими воспалительными процессами и варикоцеле [3]. Приблизительно у 30% пациентов с повышенным уровнем АФК причина патологии спермии не выявляется [2].

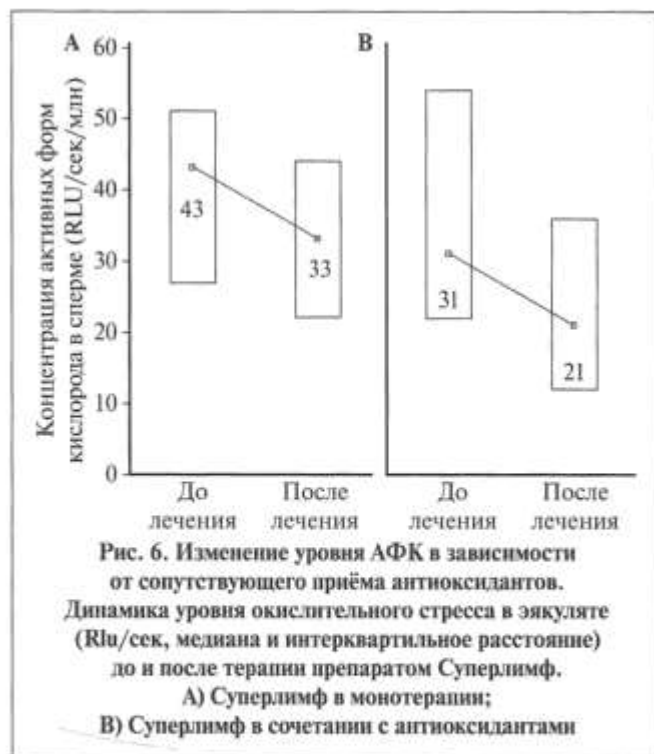


Рис. 6. Изменение уровня АФК в зависимости от сопутствующего приема антиоксидантов. Динамика уровня окислительного стресса в эякуляте (Rlu/сек, медиана и интерквартильное расстояние) до и после терапии препаратом Суперлимф. А) Суперлимф в монотерапии; В) Суперлимф в сочетании с антиоксидантами

В лечебный план мужского бесплодия на фоне повышенных (повышения) уровней АФК выделяют три метода: медикаментозный, хирургический и репродуктивный.

Фармакологическая терапия заключается в стимуляции сперматогенеза. Обычно применяют антиоксиданты и гормональные препараты (хорионический гонадотропин и антиэстрогены).

Хирургическая активность показана пациентам с варикоцеле.

В лечении мужского бесплодия также применяются вспомогательные репродуктивные технологии, но необходим комплекс терапевтических мер, способствующих максимальному улучшению сперматогенеза непосредственно перед забором биологического материала мужчины в протоколе ВРТ.

Настоящее исследование было проведено для оценки возможного применения новой группы препаратов – пептидов и цитокинов – у пациентов с окислительным стрессом. Именно повышение уровня АФК было основным критерием включения пациента в протокол. Клинически повышение уровня АФК у пациентов было обусловлено воспалительными процессами в органах репродуктивной системы (40%) и варикоцеле (23%), 37% имели идиопатическое бесплодие.

У пациентов с окислительным стрессом на фоне варикоцеле показано проведение оперативного лечения. Но при отказе от такового для улучшения параметров (эякулята) в составе комплексного плана лечения возможно назначение препарата Суперлимф.

Заключение. Препарат Суперлимф оказывает положительное воздействие на все показатели спермиологических тестов у пациентов с нарушением репродуктивной функции на фоне окислительного стресса. Отмечается нормализация как основных параметров (концентрация, подвижность, морфология), так и дополнительных (фрагментация ДНК сперматозоидов, АФК). При выявлении ОС на фоне варикоцеле или при идиопатическом бесплодии целесообразно рекомендовать Суперлимф в составе комплексной терапии

в сочетании с антиоксидантами. Продолжительность приема Суперлимф целесообразно планировать на срок не менее 60 дней.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization (WHO) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Agarwal A., Parekh N., Panner-Selvam M.K., Henkel R., Shah R., Homa S.T., et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J Mens Health*. 2019;37:296–312.
3. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol*. 2019 Apr 24;17(2):8797. Doi: 10.1080/2090598X.2019.1599624. PMID: 31285919; PMCID: PMC6600059.
4. Beygi Z., Forouhari S., Mahmoudi E., Hayat S.M.G., Nourimand F. Role of Oxidative Stress and Antioxidant Supplementation in Male Fertility. *Curr Mol Med*. 2021;21(4):265–282. Doi: 10.2174/1566524020999200831123553. PMID: 32867638.
5. Male Infertility Guideline EAU 2022.
6. Zaitsev V.G., Ostrovsky O.V., Zakrevsky V.I. The relationship between the chemical structure and the target of action, as the basis for the classification of direct-acting antioxidants. *Experimental clinical pharmacology*. 2003;66(4):66–70. Russian (Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. *Экспериментальная клиническая фармакология*. 2003;66(4):66–70).
7. Male infertility. Clinical recommendations of the Russian Federation, 2021. Russian (Мужское бесплодие. Клинические рекомендации РФ, 2021).
8. Pushkar D.Yu., Kupriyanov Yu.A., Bernikov A.N., Gamidov S.I., etc. Evaluation of the safety and efficacy of the drug based on regulatory polypeptides of testes PPR-001. *Urologia*. 2021;6:100–108. Russian (Пушкар Д.Ю., Куприянов Ю.А., Берников А.Н., Гамидов С.И. и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата на основе регуляторных полипептидов семенников PPR-001. *Урология*. 2021;6:100–108).
9. Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Local cytokinotherapy in the complex treatment of chronic prostatitis. *Effective pharmacotherapy*. 2022;3:26–38. Russian (Тюзи́ков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Локальная цитокиниотерапия в комплексном лечении хронического простатита. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;3:26–38).

Поступила 10.02.2023

Принята в печать 10.03.2023

Received 10.02.2023

Accepted 10.03.2023

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

TREATMENT OF INFERTILITY IN MEN WITH PATHOSPERMIA ASSOCIATED WITH OXIDATIVE STRESS

I.V. Vinogradov ^{1,2}, M.Yu. Gablia ³, D.S. Rogozin ³,
O.H. Tazhetdinov ⁴, E.G. Novikova ^{5,6}, D.M. Fateev ⁷,
Yu.V. Olefir ⁸, G.M.V. Estevesh ¹

¹Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncurology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Scientific and Practical Center of Reproductive and Regenerative Medicine, Moscow, Russia; ³South Ural State Medical University, Department of General and Pediatric surgery, Chelyabinsk, Russia; ⁴Krasnodar Medical and Biological Center Ltd, Krasnodar, Russia; ⁵Regional Medical Diagnostic Center, Novosibirsk, Russia; ⁶Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ⁷Medical Center for Diagnostics and Prevention Plus, Yaroslavl, Russia; ⁸I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Vinogradov I.V. – Ph.D., MD, professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncurology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: ivvinogradov@mail.ru

Introduction. Oxidative stress considered to be the main cause of male infertility. Surgical treatment of varicocele and elimination of the inflammatory process in the male accessory glands can help reduce the level of oxidative stress, however, in most cases, antioxidant therapy is additionally prescribed. Currently, much attention is paid to regulatory peptides as a component of antioxidant therapy due to their antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties.

Aim. To evaluate the efficiency of a complex of antimicrobial peptides and cytokines Superlymph® for the treatment of male infertility associated with oxidative stress.

Materials and methods. A total of 30 patients with elevated levels of reactive oxygen species were recruited in the open, prospective, multicenter study. Ejaculate analysis (WHO-2010), MAR-test, sperm DNA damage testing and reactive oxygen species measurement were performed. All patients received Superlymph® 25 IU/day for 60 days. Antibiotics and vitamin D were also prescribed if indicated. In addition, 12 patients took dietary supplements with antioxidant action. Laboratory tests were repeated after the completion of treatment.

Results. Superlymph® therapy led to an improvement in standard semen parameters as well as decrease in sperm DNA fragmentation and oxidative stress. At the end of treatment, a significant increase in the sperm concentration was observed (46.8 [30; 87] vs. 62 [43–89], $p=0.002$). After treatment, there was also an increase in the median of sperm cells with normal morphology (3 [1; 7] vs. 4.5 [2; 9], $p=0.002$). The median sperm DNA fragmentation was lower compared to baseline, but this difference did not reach significant level (19 [14; 26] vs. 15 [10.5; 19.5], $p=0.06$). A significant decrease in the level of oxidative stress both in patients who took Superlymph® as monotherapy (43 [27; 51] vs. 33 [22; 44], $p=0.005$), and as part of combination therapy with other antioxidants (31 [22; 54] vs. 21 [12; 36], $p=0.009$) was also observed.

Conclusion. Superlymph® contributes to the improvement of standard ejaculate parameters as well as decrease in the level of sperm DNA fragmentation and oxidative stress.

Key words: ejaculate analysis, male infertility, oxidative stress

For citation: Vinogradov V.I., Gabliya M.Yu., Rogozin D.S., Tazhetdinov O.H., Novikova E.G., Fateev D.M., Olefir Yu.V., Estevesh G.M.V. Treatment of infertility in men with pathospermia associated with oxidative stress. Urologiia. 2023;2:73–79

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.73-79>

Информация об авторах:

Виноградов И.В. — д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МИ РУДН, научный руководитель НКЦ репродуктивной и регенеративной медицины, Москва, Россия. ORCID ID 0000-0001-7469-3952

Габлия М.Ю. — врач-уролог-андролог ООО «Научно-практический центр репродуктивной и регенеративной медицины», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8176-2597

Рогозин Д.С. — к.м.н., доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID ID 0000-0002-6199-2141

Тажетдинов О.Х. — к.м.н., ООО «Краснодарский медико-биологический центр», Краснодар, Россия. ORCID ID 0000-0001-6162-1554

Новикова Е.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», врач-уролог-андролог ООО «Региональный медико-диагностический центр», Новосибирск, Россия. ORCID ID 0000-0003-4723-0666

Фатеев Д.М. — к.м.н., врач-уролог-андролог, ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики плюс», Ярославль. ORCID ID 0000-0003-4067-5970

Олефир Ю.В. — д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID 0000-0001-7652-4642

Эштевеш Г.М.В. — аспирант кафедры урологии с курсом онкоурологии МИ РУДН. РФ, Москва, Россия. ORCID ID 0000-0002-0830-6405

Author information:

Vinogradov V.I. — Ph.D., MD, professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncurology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. ORCID ID 0000-0001-7469-3952

Gabliya M.Yu. — andrologist, Scientific and Practical Center of Reproductive and Regenerative Medicine, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8176-2597

Rogozin D.S. — Ph.D., Department of General and Pediatric surgery of South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID ID 0000-0002-6199-2141

Tazhetdinov O.H. — Ph.D., Krasnodar Medical Biological Center, Krasnodar, Russia. ORCID ID 0000-0001-6162-1554

Novikova E.G. — Ph.D., Chief researcher of the Endocrinologic Laboratory, Federal Medical Research Centre of Fundamental and Translational Medicine; urologist and andrologist, Regional Medical and Diagnostic Centre Ltd, Novosibirsk, Russia. ORCID ID 0000-0003-4723-0666

Fateev D.M. — Ph.D., urologist and andrologist, Medical Center for Diagnostics and Prevention Plus, Yaroslavl, Russia. ORCID ID 0000-0003-4067-5970

Olefir Yu.V. — Ph.D., MD, professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. ORCID ID 0000-0001-7652-4642

Estevesh G.M.V. — Ph.D. student of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncurology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. ORCID ID 0000-0002-0830-6405

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ДОППЛЕРОГРАФИЕЙ ПРИ ТРАВМАХ ОРГАНОВ МОШОНКИ И ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУВО РУДН Минздрава России, Москва, Россия

Автор для связи: М. А. А. Аль-Ваджих — ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН Минздрава России, Москва, Россия e-mail: mutaher_mokbel@mail.ru

Введение. На долю травм наружных половых органов у мужчин приходится 30–50% от общего количества повреждений органов мочевыводящих путей и репродуктивной системы. В половине случаев имеет место травматическое поражение полового члена. В 80% случаев травмы происходят при воздействии травмирующего фактора на область полового члена или мошонки.

Цель исследования: изучить роль ультразвукового исследования с доплерографией при травмах органов мошонки и полового члена.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов ультразвукового исследования с доплерографией органов мошонки и полового члена 32 пациентов с травмой наружных половых органов.

Результаты. Анализ полученных данных выявил различные ультразвукографические варианты повреждения полового члена и органов мошонки. У преобладающего большинства пациентов была зарегистрирована травма мошонки (без разрыва яичка) у 15 (46%) пациентов, а у 11 (33%) пациентов отмечена травма с разрывом яичка. Травма полового члена была диагностирована у 6 (19%) пациентов.

Заключение. Ультразвуковое исследование с доплерографией является показательным методом диагностики травм органов мошонки и полового члена, обязательное выполнение которого позволяет определить и реализовать необходимый объем оперативного вмешательства, позволяющий сохранить травмированный орган.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, доплерография, травма полового члена, травма яичка

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Аль-Ваджих М.А.А., Виноградов И.В. Роль ультразвукового исследования с доплерографией при травмах органов мошонки и полового члена. Урология. 2023;2:80–82

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.80-82>

Введение. На долю травм наружных половых органов у мужчин приходится 30–50% от общего количества повреждений органов мочевыводящих путей и репродуктивной системы. В половине случаев имеет место травматическое поражение полового члена [1–3]. В 80% случаев травмы происходят при воздействии травмирующего фактора на область полового члена или мошонки. Наиболее часто встречаются ушиб, перелом (разрыв белочной оболочки кавернозных тел), укус, травматический отрыв, а также огнестрельные, колото-резаные ранения и термические повреждения полового члена и органов мошонки [4, 5]. Для предотвращения развития дальнейших осложнений со стороны мочевыводящих путей и репродуктивных органов, которые в последующем могут быть причиной эректильной дисфункции, стриктуры уретры, бесплодия и др., необходимо экстренное хирургическое вмешательство [1, 4, 5].

Хотя физикальное обследование дает ценную информацию, оно может быть недостоверным вследствие отека мягких тканей и трудновыполнимым из-за боли в мошонке при пальпации, поэтому одним из ведущих методов диагностики является ультразвуковое исследование с доплерографией (УЗИ) [7]. В связи с этим УЗИ с доплерографическим картированием является ключевым диагностическим инструментом для оценки травмы полового члена и органов мошонки и широко используется для оценки целостности тканей яичек и полового члена [8].

Цель исследования: изучить роль ультразвукового исследования с доплерографией при травмах органов мошонки и полового члена.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов ультразвукового исследования с доплерографией органов мошонки

и полового члена 32 пациентов с травмой наружных половых органов. Исследование проводилось на базе ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗ г. Москвы, ГБУЗ МО «Коломенская областная больница».

Среди пациентов в исследовании были представители разных возрастных групп: детский возраст (16–18 лет) – 7 (22%), молодой возраст (18–44 года) – 15 (46%), средний возраст (45–59 лет) – 10 (32%).

При оценке анамнеза в большинстве случаев травма была получена вследствие падения (велосипед, скейтборд, коньки и т.д.) у 34,7% пациентов и при выполнении производственной работы (работа на стройках, в мастерских и т.д.) – у 25,7% пациентов. Реже травма была обусловлена тупой травмой промежности у 12,2% пациентов, небольшой удельный вес пациентов травму получили во время полового акта или мастурбации – у 7,3% пациентов. У 20,1% пациентов при сборе анамнеза было отмечено сочетание нескольких механизмов – падение с высоты и тупая травма промежности, травматическое воздействие при спортивных занятиях (контактные виды спорта, дзюдо, каратэ, футбол и т.д.).

Для выполнения ультразвукового исследования с доплерографией применялся ультразвуковой сканер SONOACE 9900 PRIME с широкополосным линейным датчиком с частотой сканирования 5–12 МГц. Исследования проводились в В-режиме и в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК). Сканирование органов мошонки выполняли в продольной, поперечной, косоподольной, косопоперечной плоскостях, что позволило получить оптимальное изображение анализируемых структур. Начинали сканирование с поперечного с постепенным смещением датчика от дна мошонки каудально, оценивая мягкие ткани



Рис. 1. Ультразвуковое исследование с доплерографией.
Разрыв белочной оболочки яичка

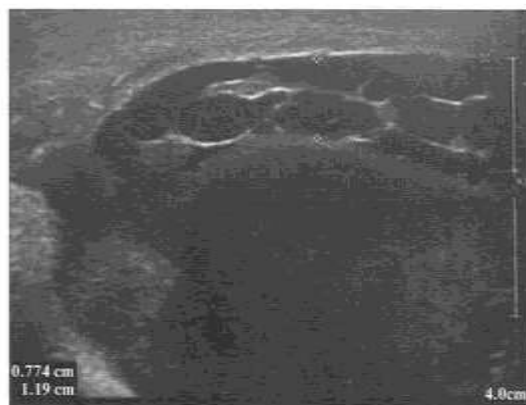


Рис. 2. Ультразвуковое исследование с доплерографией.
Организованная гематома левого яичка

мошонки, яичко с гиперэхогенным средостением, придатки до мошоночной части семенного канатика. Анализировали следующие признаки: положение гонады в полости мошонки, ее объем, эхогенность, структуру яичка и придатка, толщину капсулы яичка, структуру средостения яичка, характер и объем выпота в серозной полости мошонки, мягкие ткани мошонки, наличие дополнительных образований. Определялись размеры органов мошонки. Длина и толщина гонады оценивались при продольном сканировании с визуализацией обоих полюсов яичка и средостения. Длинная ось гонады при сканировании располагалась параллельно плоскости датчика. При оценке объема яичка значение контралатерального интактного яичка рассматривали как условную норму. При наличии дополнительных структур определяли их размеры, эхогенность, форму и расположение. Оценка кровотока определяли в режиме ЦДК. Сканирование семенного канатика выполняли в режиме серой шкалы в различных направлениях. Оценивались толщина семенного канатика, линейность составляющих его структур, извитость. Исследование начинали с мошоночной части семенного канатика, т.к. она наиболее легко визу-

ализируема. УЗИ полового члена выполняли для оценки состояния пещеристых тел и мягких тканей полового члена. Также оценивалось наличие дополнительных образований (бляшки, кальцинаты) и оценивали кровоток с помощью режима ЦДК. Пациентам с травмами полового члена с повреждением уретры выполнено УЗИ мочевого пузыря и уретры с определением остаточной мочи.

Для статистического анализа полученные данные обрабатывались с использованием медицинских статистических методов и все результаты обобщались и заносились в электронные таблицы Microsoft Excel, а их статистическую обработку проводили с использованием программ Excel, Statistica 8.0. (StatSoft Inc., США).

Применялись следующие методы статистического анализа материала: описательную статистику параметрических значений; вычисление средних значений (M), средних квадратов отклонений (σ), стандартную ошибку (m); описательную статистику непараметрических параметров — вычисление медиан и пропорций.

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Результаты. Анализ полученных данных выявил различные ультрасонографические варианты повреждения полового члена и органов мошонки. У преобладающего большинства пациентов была зарегистрирована травма мошонки (без разрыва яичка) — у 15 (46%) пациентов, а у 11 (33%) пациентов была отмечена травма с разрывом яичка. Травма полового члена была диагностирована у 6 (19%) пациентов (табл. 1).

Кроме того, у 15 (46%) пациентов, входящих в исследование, выявлены ультрасонографические признаки хронического посттравматического орхита: нечеткость рисунка паренхимы при нормальных очертаниях органа, гомогенно гиперэхоплотность, нарушение гемодинамики — обеднение кровотока, неоднородность структуры яичка. У 11 (35%) пациентов выявлены ультрасонографические признаки разрыва белочной оболочки яичка (рис. 1).

У всех пациентов с разрывом белочной оболочки яичка зарегистрированы гематомы (рис. 2).

Характер травмы обуславливал вид и размер разрыва белочной оболочки. У двух пациентов были разрывы по медиальной поверхности, у одного пациента — по передней поверхности. Виды и размеры разрыва белочной оболочки представлены в табл. 2.

У 1 (4%) пациента диагностирована организованная гематома левого яичка. У 4 (17%) пациентов с травмами полового члена структурных изменений в органах мошонки не выявля-

Таблица 1
Варианты повреждения органов мужских гениталий, наблюдаемые в ходе исследования

Повреждение	Количество пациентов, процент, n (%)
Ранение мошонки (без разрыва яичка)	15 (46)
Разрыв левого яичка	7 (23)
Разрыв правого яичка	4 (12)
Ранение полового члена	5 (15)
Ранение полового члена с отрывом уретры	1 (4)

Таблица 2
Виды и размеры разрыва белочной оболочки

Пациент	Виды разрыва белочной оболочки	Размер разрыва белочной оболочки, см
1	Поперечный	2,0
2	Продольный	1,5
3	Продольный	2,5

но, выявлены узловые уплотнения (кальцинаты) в белочной оболочке полового члена.

Обсуждение. В различных литературных источниках подчеркивают, что лечение пациентов с травмами полового члена и органов мошонки зависит от точности диагностических критериев [6].

В современной литературе роль УЗИ с доплерографией органов мошонки и полового члена при травмах мужских гениталий мало изучена. Большинство авторов акцентируют место УЗИ с доплерографией при травмах наружных половых органов в целом, и мало работ, посвященных изучению роли УЗИ с доплерографией при травмах полового члена и мошонки в отдельности. Тяжесть и редкость данного вида травмы бесспорно диктуют необходимость госпитализации пациента в урологический стационар с оказанием полного объема профильной помощи, включающего прежде всего диагностические мероприятия с принятием решения о той или иной диагностической тактике, которая определяет вид ведения [4].

Отсроченное обследование пациентов с травмой наружных половых органов может приводить к различным негативным последствиям: атрофии яичка, бесплодию, орхэктомии и др., а раннее обследование и уточнение характера травмы и ее последствий профилируют их развитие [8].

В нашем исследовании были изучены все возможные виды травматического повреждения наружных половых органов, что определило выполнить необходимый объем оперативного вмешательства, позволяющий сохранить травмированный орган.

Заключение. Ультразвуковое исследование с доплерографией является показателем методом диагностики травм органов мошонки и полового члена, обязательное выполнение которого позволяет определить и реализовать необходимый объем оперативного вмешательства, позволяющий сохранить травмированный орган.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kogan M.I., Ibishev Kh.S. Secondary hypogonadism in patients with damage to the urethra. *Consilium Medicum*. 2007;9(4):50–54. Russian (Коган М.И., Ибисhev X.C. Вторичный гипогонадизм у больных с повреждением мочеиспускательного канала. *Consilium Medicum*. 2007; 9(4):50–54.
2. Dudarev V.A., Startsev V.Yu., Khaustov A.N., Koshmelev A.A. Dislocation of the penis: a rare case of injury to the vulva. *Bulletin of Urology*. 2021;9(4):127–132. Doi: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-127-132. Russian (Дударев В.А., Старцев В.Ю., Хаустов А.Н., Кошмелев А.А. Вывих полового члена: редкий случай травмы наружных половых органов. *Вестник урологии*. 2021;9(4):127–132. Doi: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-127-132).
3. Wang Z., Yang J.R., Huang Y.M., et al. Diagnosis and management of testicular rupture after blunt scrotal trauma: a literature review. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(12):1967–1976.
4. Gromov A.I., Prokhorov A.V., Dzidzaria A.G. et al. Diagnosis and treatment of blunt trauma of the penis. *Ural Medical Journal*. 2016;2(135):61–71. Russian (Громов А.И., Прохоров А.В., Дзидзария А.Г. и др. Диагностика и лечение тупой травмы полового члена. *Уральский медицинский журнал*. 2016;2(135):61–71.
5. Al-Shukri S.Kh., Borovets S.Yu., Goloshchapov Y.T., et al. Clinical recommendation for first medical emergency treatment in case of male urogenital organs trauma, foreign body in urethra and bladder, phimosis and paraphimosis. *Urologicheskie vedomosti*. 2013;3(4):22–28. Russian (Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Голошапов Е.Т., и др. Клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при травме мужских мочеполовых органов, инородном теле уретры и мочевого пузыря, фимозе и парафимозе. *Урологические ведомости*. 2013(4): 22–28).
6. Kazarov R.L., Bekr Kh.A.R., Bolotokov R.R. et al. Motor trauma of the scrotum with testicular rupture and bilateral dislocation of the testicles. *Urological Vedomosti*. 2019;9(2):43–46. Doi: 10.17816/uroved9243-46. Russian

(Казаров Р.Л., Бекр Х.А.Р., Болотоков Р.Р. и др. Моторная травма мошонки с разрывом яичка и двусторонней дислокацией яичек. *Урологические ведомости*. 2019;9(2):43–46. Doi: 10.17816/uroved9243-46.

7. Corrales J.G., Corbel L., Cipolla B., Staerman F., Darnault P., Guille F., Lobel B. Accuracy of ultrasound diagnosis after blunt testicular trauma. *J Urol*. 2020;199(6):1546–1551. Doi: 10.1016/j.juro.2018.01.076.
8. Buckley Jill C., McAninch Jack W. et al. Use of Ultrasonography for the Diagnosis of Testicular Injuries in Blunt Scrotal Trauma. *J Urol*. 2016;175(1):175–178.

Поступила 17.02.2023

Принята в печать 26.03.2023

Received 17.02.2023

Accepted 26.03.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

THE ROLE OF DOPPLER ULTRASOUND IN THE SCROTAL AND PENILE TRAUMA

M.A.A. Al-Vadzhikh, I.V. Vinogradov

Department of Urology and Operative Nephrology with
a course of oncurology, Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow, Russia

Corresponding author: M.A.A. Al-Vadzhikh – assistant of the
Department of Urology and Operative Nephrology with a course of
oncurology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow,
Russia, e-mail: mutaher_mokbel@mail.ru

Introduction. The injuries of the external genital organs in men accounts for 30–50% of the total number of injuries of genitourinary system. In half of the cases, there is a trauma of the penis. In 80% of cases, trauma of the penile or scrotal area occurs.

Aim. To study the role of Doppler ultrasound in diagnosing injuries of the scrotum and penis.

Materials and methods. The analysis of Doppler ultrasound study of the scrotum and penis in 32 patients with injuries of the external genital organs was carried out.

Results. The analysis revealed various ultrasonographic variants of damage to the penis and scrotum. In the vast majority of cases, scrotal trauma without testicular rupture ($n=15$; 46%) and with testicular rupture ($n=11$; 33%) was seen. Penile injury was diagnosed in 6 (19%) patients.

Conclusion. Doppler ultrasound is a gold standard for diagnosing injuries of the scrotum and penis. The mandatory ultrasound study allows to determine the indications and type of salvage surgical procedure.

Key words: Ultrasound examination, Doppler study, penile trauma, testicular trauma.

For citation: Al-Vadzhikh M.A.A., Vinogradov I.V. The role of Doppler ultrasound in the scrotal and penile trauma. *Urologia*. 2023;2:80–82
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.80-82>

Информация об авторах

Аль-Ваджих М.А.А. – ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: mutaher_mokbel@mail.ru

Виноградов И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ivinogradov@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-7469-3952

Author information:

Al-Vadzhikh M.A.A. – assistant of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncurology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: mutaher_mokbel@mail.ru

Vinogradov I.V. – professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncurology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: ivinogradov@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-7469-3952

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

А.В. Говоров^{1, 2}, А.О. Васильев^{1, 2}, А.И. Алавердян^{1, 2}, К.Б. Колонтарев^{1, 2}, Д.Ю. Пушкарь^{1, 2}

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛАЦИИ ПРИ ПОМОЩИ РОБОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА «FOCAL ONE»

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ² ГБУЗ ГKB им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ, Москва, Россия

Автор для связи: А. И. Алавердян — врач-уролог, аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Москва, Россия; e-mail: dr.alaverdyan@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым наиболее часто диагностируемым раком у мужчин после рака легких и занимает пятое место среди ведущих причин смерти во всем мире. В ноябре 2019 г. арсенал альтернативного лечения РПЖ пополнился новым минимально-инвазивным методом лечения локализованного РПЖ при помощи сфокусированного ультразвука высокой интенсивности с использованием новейшего аппарата для абляции тканей «Focal One» (с возможностью фьюжн-технологии совмещения интраоперационного ультразвука и данных предоперационного МРТ).

Материалы и методы. В период с ноября 2019 по ноябрь 2021 г. ультразвуковая абляция предстательной железы с использованием аппарата «Focal One» (производитель — компания «EDAP»; Франция) проведена 75 больным РПЖ. В 45 случаях выполнена тотальная абляция, в 30 — фокальная абляция простаты. Средний возраст пациентов составил 62,7 (51–80) года, уровень общего ПСА крови — 9,3 (3,2–15,5) нг/мл, объем предстательной железы — 32,0 (11–35) см³, максимальная скорость мочеиспускания — 13,3 (6,3–36) мл/с, сумма баллов по шкале IPSS — 7 (3–25), IIEF-5 — 18 (4–25). Клиническая стадия T1cN0M0 установлена у 60 пациентов, T1bN0M0 — у 4 больных, T2N0M0 — у 11. В 21 случае за 4–6 нед. до проведения тотальной HIFU проведена трансуретральная резекция простаты. Всем пациентам до операции выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза с внутривенным контрастированием и оценкой по шкале PIRADS V2. Данные МРТ использованы интраоперационно для прецизионного планирования хода операции.

Результаты. Во всех случаях операция выполнена под эндотрахеальным наркозом в соответствии с техническими рекомендациями фирмы-производителя. Всем пациентам до операции был установлен силиконовый уретральный катетер № 16 или 18 Fr. Среднее время операции составило 101 (56–147) мин. Течение послеоперационного периода было гладким во всех случаях. Всем больным проводились антибактериальная терапия (4 сут. — парентерально, затем еще 10 сут. — перорально), а также лечение альфа-адреноблокаторами (минимум 1 мес. после операции). После удаления на 4-е сутки уретрального катетера у всех пациентов восстановлено самостоятельное мочеиспускание. У 9 пациентов вечером в день удаления катетера и у 4 пациентов утром следующего дня развилась острая задержка мочи, потребовавшая однократной катетеризации. Спустя год после операции полностью обследованы 53 пациента: средний уровень общего ПСА крови у пациентов, перенесших тотальную абляцию (n=53), составил 0,96±0,11 нг/мл, сумма баллов по шкале IPSS составила 6,9±0,6 балла и не отличалась от исходного уровня. При контрольной биопсии аденокарцинома простаты выявлена у 6 пациентов, в остальных случаях определялся фиброз ткани простаты.

Выводы. Лечение локализованного рака предстательной железы с использованием ультразвуковой абляции при помощи роботического комплекса «Focal One» является перспективным и целесообразным в лечении пациентов с раком предстательной железы, которое продемонстрировало хорошие онкологические результаты при коротком сроке наблюдения. Целесообразно проведение дальнейшего проспективного анализа.

К л ю ч е в ы е с л о в а: ультразвуковая абляция простаты, рак предстательной железы

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторам данной статьи компания EDAP TMS не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

Для цитирования: Говоров А.В., Васильев А.О., Алавердян А.И., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Лечение локализованного рака предстательной железы с использованием ультразвуковой абляции при помощи роботического комплекса «Focal One». Урология. 2023;2:83–89

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.2.83-89>

Введение. Ежегодно в мире диагностируют более 550 тыс. новых случаев рака предстательной железы (РПЖ). За последнее десятилетие число активно выявленных случаев злокачественных новообразований данной локализации в России увеличилось с 15,4 до 33,8% [1]. При этом леталь-

ность в течение года с момента установления диагноза за те же годы снизилась с 15 до 7,8%. Это обнадеживающая тенденция, обусловленная многими факторами и доказывающая эффективность программ ранней диагностики РПЖ в России. Доказывает это и тот факт, что если в 2008 г. ранние

стадии РПЖ диагностировали у 44% пациентов, то в 2020 г. — у 60,5% [2, 3]. Прогрессивное развитие методов диагностики и внедрение скрининга рака простаты в клиническую практику позволили в ряде стран диагностировать локализованные формы РПЖ у 90% больных [4, 5].

Внедрение и выбор альтернативных методов лечения пациентов с РПЖ, которым не показано радикальное оперативное вмешательство, по-прежнему остаются дискуссионными, поскольку необходимо провести хорошо спланированные проспективные исследования с описанием стандартизированных показателей, прежде чем можно будет дать рекомендации по применению аблативной тотальной или фокальной терапии в рутинной клинической практике (что является маловероятным в ближайшее время) [6, 7].

За последние 23 года метод ультразвуковой абляции простаты (High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)) прошел уникальный путь от первой операции, выполненной в 1999 г. профессором Токийского университета Т. Ушида, до одного из основных прогрессивных малоинвазивных методов лечения локализованного РПЖ. В 2015 г. в США метод HIFU включен в список видов лечения локализованного РПЖ, согласно рекомендациям Агентства по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), и Американской ассоциации урологов. В то же время, по мнению Европейской ассоциации урологов (EAU, 2023), в связи с отсутствием убедительных сравнительных средне- и долгосрочных онкологических результатов HIFU следует предлагать только в рамках спланированных проспективных исследований [8].

HIFU представляет собой сфокусированные ультразвуковые волны, испускаемые преобразователем, которые вызывают повреждение ткани за счет механического и термического эффекта, а также эффекта кавитации. Цель HIFU — повысить температуру ткани опухоли выше 75°C, чтобы произошло ее разрушение посредством достижения коагуляционного некроза.

На сегодняшний день для лечения пациентов с РПЖ существует три основных типа аппаратов, в основе которых лежит излучение ультразвуковых волн с помощью трансректального датчика.

«Sonablate» (Focal Surgery, США), в котором используется пьезоэлектрический датчик 4 МГц для визуализации, а также для лечебного воздействия. Расстояние от линзы до фокуса составляет 3,0; 3,5 или 4,0 см, мощность излучения — от 1680 до 2000 Вт/см². В России на данный момент используется три таких аппарата.

«Ablatherm» (EDAP TMS S.A., Воль-ан-Велин, Франция) состоит из двух основных стоек, имеет лечебный датчик прямоугольной формы с вогнутой поверхностью в виде ложки электронно-матричного типа с фокусным расстоянием 45 мм, частотой излучения 3 МГц. Лечебный датчик совмещен с диагностическим (7,5 МГц). На 2021 г. в Российской Федерации в разных клиниках использовалось 19 таких аппаратов.

«Focal One» (EDAP TMS S.A., Воль-ан-Велин, Франция) — новый R-HIFU аппарат последнего поколения, который состоит из одной мобильной стойки. В работе используется единый электронно-матричный зонд с 3D-роботизированными движениями по трем осям (в ручном режиме по 5 осям) с длиной продольного секвенса 100 мм с отдельным датчиком для визуализации on-line трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) 7,5 МГц и отдельным мультисрезовым датчиком для gHIFU-терапии 3 МГц с динамически изменяемым фокальным объемом (5–40 мм), скоростью термоабляции 30 см³/ч, одновременным использованием сразу 8 фокусов и глубиной пенетрации 60 мм, «elastic-fusion» ТРУЗИ/MPT (магнитно-резонансной томографии) в базовой

комплектации, наведением и визуализацией в режиме реального времени, роботической on-line-автокоррекцией расстояния от датчика до стенки прямой кишки с учетом ее кривизны, охлаждением стенки кишки и контролем температуры в ней, датчиком внешних движений пациента. На сегодняшний день в России в клинической практике используется 3 экземпляра роботического аппарата «Focal One», один из которых располагается в клинике урологии МГМСУ на базе ГКБ С. И. Спасокукоцкого.

По сравнению с аппаратом «Ablatherm» его основными преимуществами являются:

- Абсолютно новый восьмисрезовый датчик, позволяющий значительно снизить время аблативного лечения, отека и эффекта кавитации и как следствие — улучшать качество визуализации.
- Миниатюрный фокальный объем работы аппарата от 5 до 40 мм, который позволяет крайне точно выполнять аблативное лечение.
- Фьюжн-наведение: создание трехмерной МРТ-реконструкции предстательной железы с последующим наложением ультразвукового изображения в режиме реального времени для еще более точной визуализации и оконтуривания зоны интереса.
- Полностью роботизированная регулировка температуры прямой кишки независимо от положения и работы системы «Focal One».
- Возможность динамической фокусировки.
- Миниатюрность аппарата.

Основным показанием к проведению HIFU является локализованный РПЖ (с целью его радикального лечения), однако возможно применение HIFU и при местнораспространенных формах заболевания для паллиативной помощи пациентам [9]. По данным различных авторов, ультразвуковая абляция простаты может применяться для лечения пациентов РПЖ низкого и промежуточного риска, имеющих противопоказания к проведению радикальной простатэктомии (РПЭ)/лучевой терапии или отказывающихся от традиционного лечения. В ряде исследований, посвященных изучению HIFU у больных РПЖ, представлены онкологические и функциональные результаты лечения при разном сроке наблюдения, описана хорошая переносимость данной операции, изучен профиль интра- и постоперационных осложнений [10, 11].

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили данные о 75 пациентах с верифицированным раком предстательной железы, перенесших HIFU в онкоурологическом отделении ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ за период с ноября 2019 по ноябрь 2021 г.

Критериями включения пациентов в исследования были:

- локализованный РПЖ (в стадии не выше T2);
- уровень общего ПСА крови <15 нг/мл;
- прогностическая группа International Society of Urological Pathology (ISUP) ≤3;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;
- согласие больного на операцию.

В качестве первичного метода лечения ультразвуковая абляция была выполнена 40 больным. У 5 пациентов данный метод использовался для лечения рецидива опухоли после дистанционной лучевой терапии. В рамках клинического исследования фокальная абляция предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком была проведена 30 больным. Таким образом, в наше исследование были включены 70 (93%) больных с первичными новообразованиями, ранее не получавших противо-

опухолевое лечение, и 5 (7%) с рецидивными опухолями, стандартное противоопухолевое лечение у которых оказалось неэффективным. Оценку распространенности опухолевого процесса проводили на основе клинической классификации опухолей по системе the Union for International Cancer Control, the TNM Classification of Malignant Tumors (UICC TNM) (8 пересмотр, 2017). Распределение пациентов в зависимости от стадии опухоли представлено в *табл. 1*. Согласно выше представленным данным, в исследовании преобладали пациенты со стадией T1cN0M0 (80%).

Всем больным на предоперационном этапе выполнялись общеклиническое обследование, определение уровня общего ПСА крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевой системы, урофлоуметрия с определением объема остаточной мочи, МРТ органов малого таза с контрастированием (или проводилась повторная оценка результата МРТ, полученного из другого лечебного учреждения), промежуточная сатурационная биопсия предстательной железы для установки точной локализации опухолевого очага при условии выполнения фокального лечения. В тех случаях, когда биопсия простаты была ранее выполнена в другой клинике, проводился пересмотр микропрепаратов биопсии для подтверждения прогностической группы ISUP [12, 13].

Лечение проводилось под общей анестезией с использованием роботического комплекса «Focal One» (использование закиси азота при этом настоятельно не рекомендуется: этот газ влияет на качество ультразвуковых изображений во время лечения за счет усиления кавитационного эффекта и как следствие — на увеличение продолжительности операции). Данный аппарат оснащен единым электронно-матричным зондом с 3D-роботизированными движениями с отдельным датчиком для визуализации on-line ТРУЗИ 7,5 МГц и отдельным мультисрезовым датчиком для гНIFU-терапии 3 МГц с динамически изменяемым фокальным объемом (5–40 мм). Лечение происходило под строгим контролем систем безопасности: во-первых, во время фазы абляции программное обеспечение автоматически контролирует расстояние от лечебного датчика до стенки прямой кишки, а охлаждающая система поддерживает температуру слизистой оболочки прямой кишки на уровне 14°C; во-вторых, положение «фокальной» точки внутри предстательной железы контролируется оперирующим хирургом в режиме реального времени; в-третьих, в аппарате установлен датчик внешних движений пациента, который при малейшем движении мгновенно остановит работу системы. Собственно, этот алгоритм и позволяет называть данную систему роботической.



Рис. 1. Положение пациента во время оперативного пособия

Таблица 1 Распределение пациентов по стадиям заболевания по системе UICC TNM		
Стадия	Количество больных	%
T1bN0M0	4	4,5
T1cN0M0	60	80
T2N0M0	11	15,5
Всего	75	100

венно остановит работу системы. Собственно, этот алгоритм и позволяет называть данную систему роботической.

Для проведения лечения ультразвуковой датчик вводился трансректально в положении пациента лежа на правом боку (*рис. 1*). Планирование лечения проводилось с помощью ультразвука с последующим наложением изображений МРТ и данных предоперационной биопсии, когда проводилось fusion 3D-моделирование (*рис. 2*).

Уролог выполнял оконтуривание предстательной железы для планирования зон ультразвукового поражения и в обязательном порядке устанавливал границу в 4–6 мм от сфинктера, чтобы предотвратить его повреждение (*рис. 3*).

Чем больше размер предстательной железы, тем дольше выполнялась ультразвуковая абляция, в связи с чем

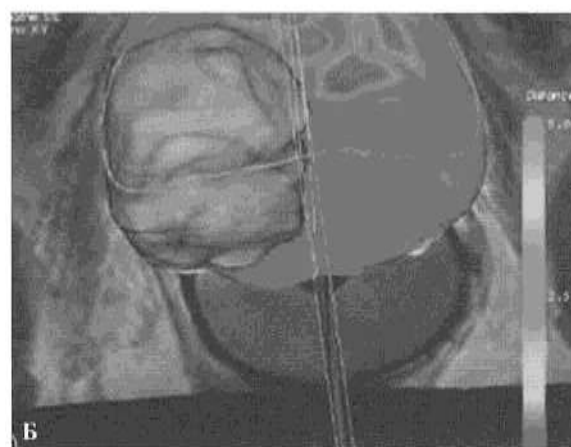


Рис. 2. 3D-модель предстательной железы.

А — сопоставление границ (фьюжи) предстательной железы по данным ТРУЗИ и МРТ, выполненной перед операцией. 3D режим. Б — Визуализация suspicious участка в предстательной железе. 3D режим.

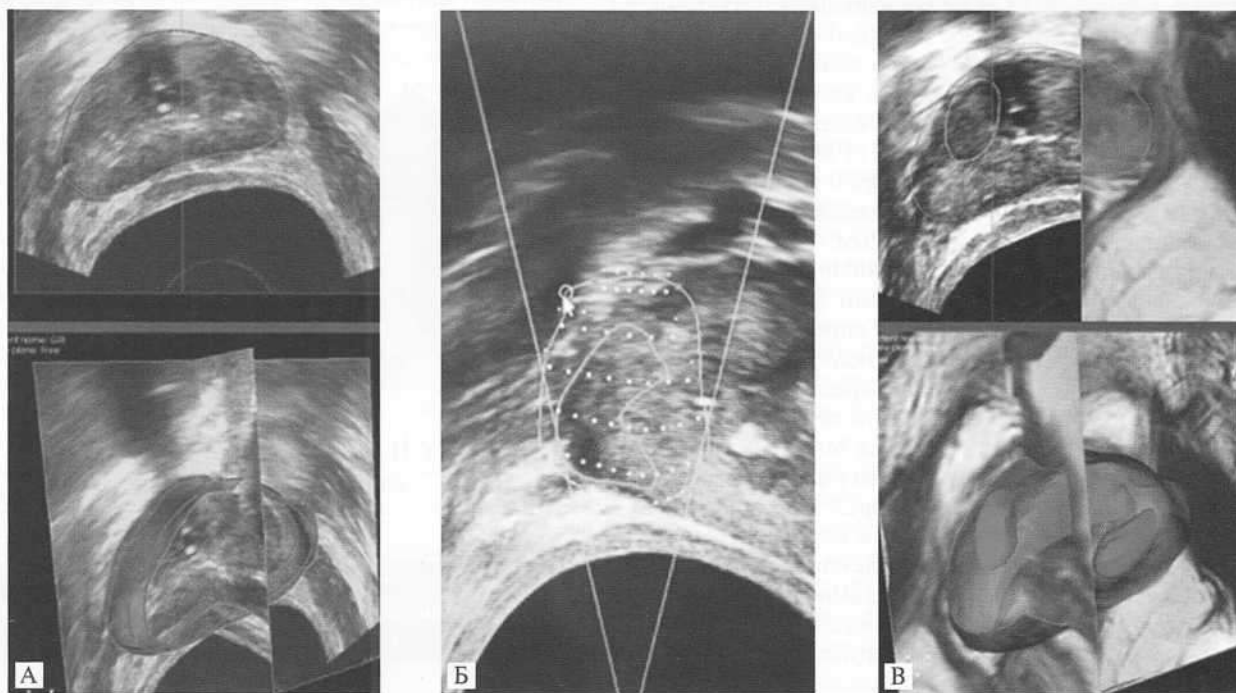


Рис. 3. Этапы планирования зон ультразвукового поражения

А – выделение границ («оконтуривание») предстательной железы; Б – выделение границ таргетной зоны абляции; В – сопоставление данных ТРУЗИ и МРТ в режиме реального времени (фьюжн).

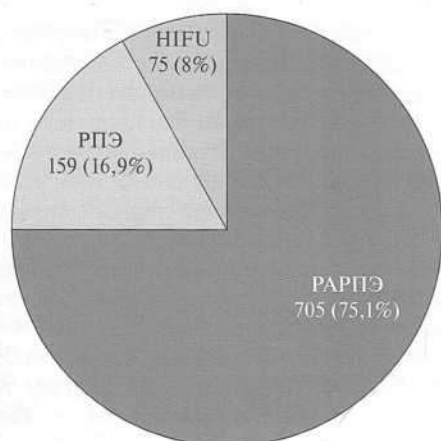


Рис. 4. Типы оперативных вмешательств у больных РПЖ в клинике урологии МГМСУ на базе ГКБ им С.И. Спасокукоцкого ДЗМ с ноября 2019 по ноябрь 2021 гг.

каждому пациенту, которому планировалось выполнение тотальной абляции простаты, при объеме предстательной железы свыше $>35 \text{ cm}^3$ и/или при наличии инфравезикальной обструкции (ИВО)/симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) (сумма баллов по шкале IPSS >19) с целью уменьшения в объеме переднезаднего размера предстательной железы и обеспечения технической возможности проведения одномоментного лечения всего органа первым этапом выполнялась трансуретральная резекция простаты (ТУР).

Средний срок госпитализации больных, которым была выполнена HIFU-терапия, составлял 4,5 сут. в зависимости от того, в каком объеме было проведено аблативное лечение. Если пациент подвергался фокальной аблативной методике, уретральный катетер удаляли на 3-и сутки после оперативного

пособия; при выполнении тотальной абляции – на 4-е сутки. Каждому пациенту в период со дня операции и после выписки в течение 30 дней для снижения тонуса гладких мышц предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры в отсутствие противопоказаний назначали прием селективного блокатора α_1 -адренорецепторов.

За время стационарного наблюдения каждому пациенту был проведен курс инфузионной, противовоспалительной и антибактериальной терапии, в последующем продленный в амбулаторном режиме до 30 сут. для минимизации послеоперационного воспалительного процесса.

Для оценки результата оперативного пособия в отсутствие противопоказаний через год пациентам выполняли МРТ малого таза с внутривенным контрастированием.

Основными критериями эффективности лечения являлись наименьшее значение (надир) ПСА и отрицательные контрольные биопсии спустя год после оперативного вмешательства.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения величин в выборке оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий количественных параметров между группами осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни, а долей – посредством использования критерия Хи квадрат Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. В динамике средние величины показателей сравнивали с исходным уровнем с помощью критерия Уилкоксона. Для выявления статистических различий критический уровень доверительной вероятности p принимали как 0,05.

Результаты. В период с ноября 2019 по ноябрь 2021 гг. в клинике урологии МГМСУ на базе ГКБ им С. И. Спасокукоцкого ДЗМ лечение РПЖ проведено 939 пациентам (с 20.04.2020 по 16.07.2020 оперативная активность урологической клиники была приостановлена в связи со сложившейся эпидемиологической обстановкой, вызванной пан-

демией COVID-19). Возраст пациентов составлял $62,2 \pm 2,4$ (min=51, max=80). 705 (75,1%) больным выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРПЭ), 159 (16,9%) – радикальная позадилольная простатэктомия (РПЭ) и 75 (8%) пациентам – ультразвуковая абляция простаты (HIFU) (рис. 4).

28% пациентов ($n=21$) от общего числа пролеченных при помощи HIFU больных первым этапом перенесли трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУРП).

У 40 (53,3%) пациентов лечение методом HIFU было первичным тотальным, у 5 (6,7%) – сальважным тотальным после дистанционной лучевой терапии или брахитерапии и у 30 (40%) метод фокальной терапии осуществляли в рамках отдельного клинического протокола (рис. 5).

В табл. 2 приведены основные характеристики пролеченных пациентов.

Статистически значимые различия между подгруппами установлены для распределения пациентов в зависимости от клинической стадии заболевания, градации баллов по Глиссону (прогностической группы ISUP), по объему предстательной железы и индексу эректильной функции.

Межгрупповых различий по возрасту, величине максимальной скорости потока мочи, индексу IPSS установлено не было.

Уровень ПСА крови варьировался от 3,2 до 15,5 нг/мл, в среднем составив 9,3 нг/мл. Средний объем предстательной железы составил 32 (11–50) см³. Данный «пул» пациентов не имел выраженных нарушений мочеиспускания. (среднее значение суммы баллов по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score) – 7: от 3 до 25). Большинство пациентов были заинтересованы в сохранении сексуальной функции IIEF-5 (International Index of Erectile Function) (4–25).



Рис. 5. Распределение пациентов в зависимости от вида HIFU

Через год после ультразвуковой абляции простаты полностью обследованы 53 (70,6 %) больных. Была изучена динамика уровня общего ПСА крови и индекса IPSS в первые 12 мес. после операции (рис. 6 и 7). В большинстве случаев отмечена устойчивая тенденция к послеоперационному снижению уровня общего ПСА при наблюдении от 1 до 12 мес. В конце первого года наблюдения среднее значение ПСА составило $0,96 \pm 0,11$ нг/мл. Средний объем остаточной мочи составил 83 (0–150) мл.

Через 3 мес. после HIFU выраженность СНМП у пациентов усиливалась: индекс IPSS возрос с $7,1 \pm 0,9$ до $18,7 \pm 1,0$ балл ($p=0,017$) и соответствовал умеренным нарушениям. Через 6 и 9 мес. имело место снижение индекса с достижением нормализации мочеиспускания через 12 мес. IPSS в конце первого года после операции соответствовал $6,9 \pm 0,6$ балла и не отличался от исходного уровня ($p>0,05$).

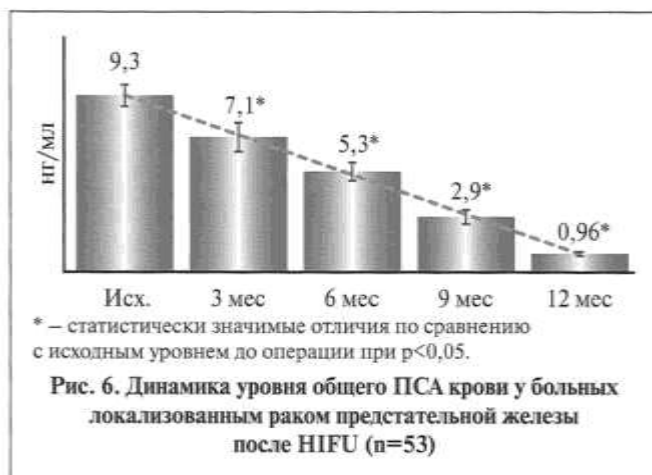
При наблюдении в течение 1 года серьезных осложнений по хирургической классификации Clavien–Dindo отмечено

Исходные характеристики пациентов

Таблица 2

Показатель	Стат. величина	В общем по группе ($n=75$)	Первичная тотальная абляция ($n=40$)	Сальважная тотальная абляция ($n=5$)	Фокальная абляция ($n=30$)	p
Возраст, годы	$M \pm m$ Me [25–75] Min–Max	$62,2 \pm 2,4$ 61 [57–69] 51–80	61,7 63 [55–67] 51–76	64,5 65 [57–70] 53–80	63,6 64 [58–68] 56–74	$>0,05$ П vs С, Ф vs П/С
Клиническая стадия:						
T1bN0M0	абс. (%)	4 (5,3)	1 (2,5)	–	3 (10,0)	$=0,043$ П vs С,
T1cN0M0		60 (80,0)	33 (82,5)	–	27 (90,0)	$<0,001$
T2N0M0		11 (14,7)	6 (15,0)	5 (100,0)	–	Ф vs П/С
Прогностическая группа:						
1	абс. (%)	50 (66,7)	19 (47,5)	1 (20,0)	30 (100)	$=0,48$ П vs С
2		14 (18,7)	12 (30,0)	2 (40,0)	–	$<0,001$
3		11 (14,6)	9 (22,5)	2 (40,0)	–	Ф vs П/С
V ПЖ, см ³	$M \pm m$ Me [25–75] Min–Max	$31,6 \pm 1,9$ 32 [28–34] 11–35	$30,2 \pm 2,0$ 31 [27–33] 13–34	$21,5 \pm 1,5$ 22 [17–25] 11–28	$32,8 \pm 1,8$ 32 [28–34] 12–35	$=0,016$ С vs П/Ф $=0,89$ П vs Ф
Q max, мл/с	$M \pm m$ Me [25–75] Min–Max	$12,9 \pm 0,8$ 13,3 [11,2–16,9] 6,3–36	$11,7 \pm 0,7$ 12,4 [10,9–16,3] 6,3–28,5	$14,2 \pm 0,9$ 14,9 [12,4–17,5] 8,9–36	$17,3 \pm 0,8$ 16,8 [13,7–19,4] 6,8–34,3	$>0,05$ П vs С, Ф vs П/С
МИЭФ, баллы	$M \pm m$ Me [25–75] Min–Max	$18,1 \pm 1,0$ 18 [15–22] 4–25	$17,4 \pm 0,9$ 17 [14–19] 11–20	$5,5 \pm 0,3$ 6 [5–9] 4–12	$22,2 \pm 1,1$ 21 [18–23] 16–25	$<0,001$ С vs П/Ф $=0,21$ П vs Ф
IPSS, баллы	$M \pm m$ Me [25–75] Min–Max	$7,1 \pm 0,9$ 7 [5–10] 3–25	$6,9 \pm 0,7$ 7 [4–9] 6–24	$8,5 \pm 0,9$ 9 [6–11] 3–25	$6,7 \pm 0,8$ 6 [5–10] 4–19	$>0,05$ П vs С, Ф vs П/С

Примечание. V ПЖ – объем предстательной железы, Q max – максимальная объемная скорость потока мочи, МИЭФ – международный индекс эректильной функции, IPSS – баллы по шкале International Prostate Symptom Score, M – средняя величина, m – ошибка средней величины, Me – медиана, [25–75] – межквартильный диапазон, Min–Max – размах, П – первичная, С – сальважная, Ф – фокальная абляция, vs – по сравнению.



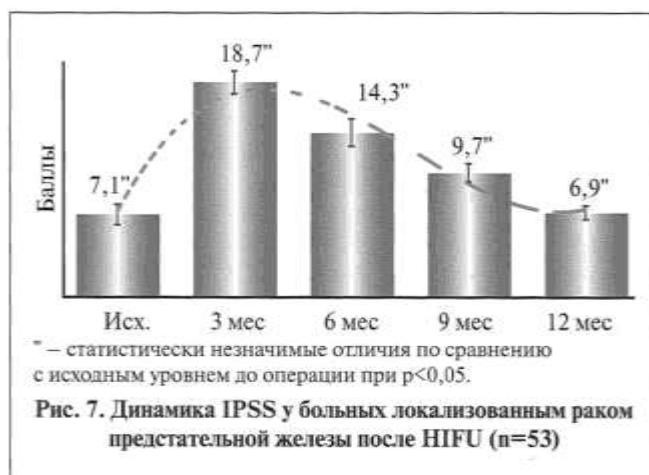
не было (максимальный класс – I–II). 49 (92,4%) пациентов полностью удерживали мочу, 3 (5,6%) больных отмечали эпизоды ургентного недержания мочи 3–7 раз в неделю (использовали не более 1 прокладки в день).

Из всех 53 пролеченных больных имели место 5 (9,4%) наблюдений задержки мочи (после удаления уретрального катетера). У всех 5 пациентов мочеиспускание восстановилось после повторной установки и последующего удаления уретрального катетера. У 1 (1,9%) пациента, перенесшего до ультразвуковой абляции аденомэктомию, отмечено тотальное недержание мочи.

Среди полностью обследованных больных 35 пациентов были заинтересованы в сохранении эректильной функции (ЭФ). 17 (48,5%) пациентов относились к группе, которым ранее была выполнена тотальная ультразвуковая абляция предстательной железы, 18 (51,5%) пациентов относились к группе после фокального аблятивного лечения. Через 3 мес. после HIFU наблюдалось ухудшение ЭФ в обеих группах, однако при наблюдении в течение года в группе пациентов, которые перенесли фокальное аблятивное лечение, 89% пациентов имели ЭФ, достаточную для пениляции. У пациентов, перенесших тотальную ультразвуковую абляцию простаты, ЭФ сохранилась в 71% наблюдений. Средний процент сохранения ЭФ после HIFU составил 80%, среднее значение ПЕФ-5 – 18 баллов.

У 4 (12%) из 32 пациентов, которым выполнена тотальная ультразвуковая абляция предстательной железы, выявлен рецидив заболевания спустя 12 мес. после HIFU. Через год после фокальной ультразвуковой абляции контрольная биопсия простаты проведена 21 (70%) из 30 пациентов. Из 21 больного фиброзная и атрофическая ткань выявлена у 19 (90,5%) больных, аденокарцинома простаты у 2 (9,5%). У 2 больных, у которых выявлен рецидив рака простаты, 1 пациенту рекомендовано активное наблюдение, 1 пациент направлен на дистанционную лучевую терапию.

Заключение. Ультразвуковая абляция простаты используется в клинической практике на протяжении более 20 лет. Технические нововведения и внедрение в клиническую практику fusion-технологий позволяют улучшать результаты лечения. Первичный собственный опыт урологической клиники МГМСУ продемонстрировал хорошие онкологические результаты при коротком сроке наблюдения. Отмечены хорошая переносимость лечения, минимальное число побочных эффектов и осложнений, быстрое восстановление и сохранение качества жизни. Целесообразно проведение дальнейшего проспективного анализа. По нашему мнению, метод ультразвуковой абляции предстательной железы с использованием роботического комплекса



«Focal One» является перспективным и целесообразным в лечении пациентов с раком предстательной железы. Метод требует дальнейшего изучения, определения его места в иерархии органосохраняющего и функционально щадящего лечения злокачественных опухолей предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Kolontarev K.B. et al. Prostate cancer. Clinical Recommendations. Russian Society of Urology. Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Oncurologists. Russian Society of Clinical Oncology. Russian (Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Колонтарев К.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Российское общество урологов. Ассоциация онкологов России. Российское общество онкоурологов. Российское общество клинической онкологии.)
2. Aboyan I.A., Pakus S.M., Badyan K.I., Hasigov A.V., Galstyan A.M. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of localized prostate cancer. From total to focal ablation. *Onkourologiya - Cancer Urology*. 2020;16(3):153–136. Russian (И.А. Абоян, С.М. Пакус, К.И. Бадьян, А.В. Хасигов, А.М. Галстян. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) в лечении локализованных форм рака предстательной железы. От тотальной к фокальной абляции. *Онкоурология*. 2020;16(3):153–136. Doi: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-153-164).
3. Sadchenko A.V., Govorov A.V., Pushkar D.Yu., Vasiliev A.O. Saturation biopsy of the prostate gland (literature review). *Onkourologiya - Cancer Urology*. 2013;9(3):70–75. Russian (Садченко А.В., Говоров А.В., Пушкар Д.Ю., Васильев А.О. Сатурационная биопсия предстательной железы (обзор литературы). *Онкоурология*. 2013;9(3):70–75).
4. Kaprin A.D., V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. State of oncological care in Russia in 2016. M., 2017. 236 p. Russian (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017:236).
5. Vasiliev A.O., A.A. Shiryayev, Govorov A.V., A.A. Demin, A.V. Okishev, A.V. Sidorenkov, Pushkar D.Yu. Biomarkers in the early diagnosis of prostate cancer. ISSN: 2310-0435; 2018;16(1):4–10. Russian (Васильев А.О., Ширяев А.А., Говоров А.В., Демин А.А., Окишев А.В., Сидоренков А.В., Пушкар Д.Ю. Биомаркеры в ранней диагностике рака предстательной железы. *Патогенез*. ISSN: 2310-0435; 2018;16(1):4–10).
6. Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V. et al. Early diagnosis of prostate cancer. Guidelines No. 19. Moscow: ABV-press, 2015. 56 p. Russian (Пушкар Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М.: АБВ-пресс, 2015. 56 с.)
7. Vasilyev A.O., Prilepskaya E.A., Kovylyina M.V., Govorov A.V., Sadchenko A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar D.Y. Modern markers and histological features of prostate cancer. *Urologia. Urologiya*. 2016;6:164–166. Russian (Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Говоров А.В., Садченко А.В., Сидоренков А.В., Пушкар Д.Ю. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. *Урология*. 2016;6:164–166).
8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
9. Aboyan I.A., Galstyan A.M., Badyan K.I., Pakus S.M. HIFU hemiablation in patients with localized forms of prostate cancer. *Experimental and*

- Clinical Urology. 2018;(1):42–46. Doi: 10.29188/2222-8543-2018-9-1. Russian (Абоян И.А., Галстян А.М., Бадян К.И., Пакус С.М. HIFU-гемиябляция у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2018;(1):42–46. Doi: 10.29188/2222-8543-2018-9-1).
10. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. Urology. Russian Clinical Recommendations. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 496 p. Russian (Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкар Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. 496 с.).
 11. Pushkar D.Yu., Gonorov A.V. Prostate cancer markers. Experimental and clinical urology. 2011;2–3:19–21. Russian (Пушкар Д.Ю., А.В. Гоновор. Маркеры рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2011;2–3:19–21)
 12. Vasilyev A.O., Prilepskaya E.A., Kovylyina M.V., Gonorov A.V., Sadchenko A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar D.Y. Modern markers and histological features of prostate cancer. Urologia. 2016;6:164–166. Russian (Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Гоновор А.В., Садченко А.В., Сидоренков А.В., Пушкар Д.Ю. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. Урология. 2016;6:164–166).
 13. Gonorov A.V., Vasilyev A.O., A.A. Shiryayev, Sidorenkov A.V., Sukhikh S.O., Pushkarev A.V., Tsiganov D.I., Pushkar D.Y. Current methods of early diagnosis of prostate cancer. Urologia. 2017;6:101–106. Russian (Гоновор А.В., Васильев А.О., Ширяев А.А., Сидоренков А.В., Пушкар Д.Ю., Пушкар А.В., Цыганов Д.И., Пушкар Д.Ю. Актуальные методы ранней диагностики рака предстательной железы. Урология. 2017;6:101–106).

Поступила 17.03.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 17.03.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

HIFU THERAPY OF LOCALIZED PROSTATE CANCER USING IMAGE-GUIDED ROBOTIC HIFU «FOCAL ONE»

A.V. Gonorov^{1,2}, A.O. Vasilyev^{1,2}, A.I. Alaverdyan^{1,2},
K.B. Kolontarev^{1,2}, D.Yu. Pushkar^{1,2}

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia; ²Municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Corresponding author: A.I. Alaverdyan – urologist, Ph.D., Resident, at the Department of Urology of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia; e-mail: dr.alaverdyan@mail.ru

Introduction. Prostate cancer (PCa) is the second most commonly diagnosed malignant tumor in men after lung cancer and is the fifth leading cause of death worldwide. In November 2019, the spectrum of alternative treatment for PCa was added by a novel minimally invasive method, namely high-intensity focused ultrasound (HIFU) using the latest Focal One machine (with the possibility of combining intraoperative ultrasound and preoperative MRI data).

Materials and methods. During the period from November 2019 to November 2021, HIFU using Focal One device (manufactured by EDAP, France) was performed in 75 patients with PCa. Total ablation was done in 45 cases, while 30 patients undergone to focal prostate ablation. The average age of the patients was 62.7 (51–80) years, the total PSA level was 9.3 (3.2–15.5) ng/ml and the prostate volume was 32.0 (11–35) cc. The maximum urinary rate was 13.3 (6.3–36) ml/s, IPSS score was 7 (3–25) points, IIEF-5 score was 18 (4–25). Clinical stage cT1cN0M0 was diagnosed in 60 patients, T1bN0M0 in 4 patients, T2N0M0 in 11 patients. In 21 cases, transurethral resection of the prostate was performed within 4–6 weeks prior to total ablation. Before surgery, all patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis with intravenous contrast and PIRADS V2 assessment. MRI data were used intraoperatively for precision planning of the procedure.

Results. In all patients, the procedure was performed under endotracheal anesthesia in accordance with the technical recommendations of the manufacturer. Prior to surgery, a silicone urethral catheter of 16 or 18 Ch was placed. The average duration of the

intervention was 101 (56–147) minutes. The postoperative period was uneventful in all cases. Patients received antibiotic therapy via parenteral route for 4 days, followed by oral administration for another 10 days, as well as alpha-blockers (at least 1 month after procedure). After removal of urethral catheter on the 4th day, all patients started to void. In 9 cases there was acute urinary retention in the evening and in 4 patients in the next morning, requiring temporary bladder catheterization. A year after the procedure, 53 patients were fully examined: the average total PSA level in patients who underwent total ablation ($n=53$) was 0.96 ± 0.11 ng/ml, the IPSS score was 6.9 ± 0.6 points (no difference compared to baseline). Follow-up biopsy revealed PCa in 6 patients; in other cases, prostate fibrosis was determined.

Conclusions. HIFU in patients with localized PCa using image-guided robotic HIFU (Focal One) is promising and feasible. This method has shown good oncological results with a short follow-up period. It is advisable to carry out further prospective analysis.

Key words: ultrasound ablation of the prostate, prostate cancer

Authors declare no conflict of interests. The authors received no royalties or other compensation from EDAP TMS.

For citation: Gonorov A.V., Vasilyev A.O., Alaverdyan A.I., Kolontarev K.B., Pushkar D.Yu. HIFU therapy of localized prostate cancer using image-guided robotic HIFU «Focal One». Urologia. 2023;2:83–89

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.2.83-89>

Информация об авторах:

Гоновор А.В. — д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», Москва, Россия; e-mail: dr.gonorov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3299-0574

Васильев А.О. — к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», врач-методист ГБУ НИИОЗММ, Москва, Россия; e-mail: alexvasilyev@me.com. ORCID: 0000-0001-5468-0011

Алавердян А.И. — аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», Москва, Россия; e-mail: dr.alaverdyan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6369-7699

Колонтарев К.Б. — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог, заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», Москва, Россия; e-mail: kb80@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4511-5998

Пушкар Д.Ю. — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», руководитель клиники урологии ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», Москва, Россия; e-mail: pushkardm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6096-5723

Information about the authors:

Gonorov A.V. — Ph.D., MD, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia, Municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3299-0574

Vasilyev A.O. — Ph.D., A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia, Municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. e-mail: alexvasilyev@me.com. ORCID: 0000-0001-5468-0011

Alaverdyan A.I. — Ph.D., Resident, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia, Municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6369-7699

Kolontarev K.B. — Ph.D., MD, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia, Municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. e-mail: kb80@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4511-5998

Pushkar D.Yu. — Ph.D., MD, Professor, Academician of RAS, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia, Municipal clinical hospital named after S.I. Spasokukotskiy of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6096-5723

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

А. Г. Мартов^{1,3}, Д. В. Ергаков^{1,2}, А. С. Андронов^{1,2}, С. В. Дутов^{1,2}, М. М. Адилханов¹

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ТУЛИЕВЫХ ВОЛОКОННЫХ ЛАЗЕРОВ ПРИ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ

¹ ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнёва» ДЗ г. Москвы (и.о. главного врача — к.м.н. М. А. Куценко), Москва, Россия;

² кафедра урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России
(зав. — член-корр. РАН А. Г. Мартов), Москва, Россия;

³ МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова (дир. — Академик РАН А. А. Камалов), Москва, Россия

Автор для связи: Мартов А. Г. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ имени А. И. Бурназяна ФМБА РФ, ведущий научный сотрудник МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: martovalex@mail.ru

Введение. Разработка и внедрение в клиническую практику тулиевого волоконного лазера 3-го поколения с возможностью компьютерного управления (модуляции) формой, амплитудой и частотой повторения импульса открывают новые возможности при использовании тулиевой волоконной литотрипсии.

Целью данной работы было проведение сравнительного исследования эффективности и безопасности контактной уретеролитотрипсии с применением тулиевого волоконного лазера 2-го (FiberLase U3) и 3-го поколений (FiberLase U-MAX).

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 218 пациентов с одиночными камнями мочеочечников, которым с января 2020 по май 2022 г. выполнено 218 контактных уретеролитотрипсий с использованием тулиевых волоконных лазеров 2-го и 3-го поколений («ИРЭ-Полус», Россия) при одинаковой пиковой мощности (500 Вт), режиме работы лазера — 1 дж., 10 Гц и с диаметром волоконного инструмента — 365 мкм. Для работы лазера FiberLase U-MAX во всех случаях использовался новый оригинальный модулированный импульс, который был найден и оптимизирован в доклиническом исследовании. В зависимости от используемого лазера пациенты были разделены на две группы. 111 пациентам дробление камней выполнено на аппарате FiberLase U3 (поколение 2). 107 больным операция проведена на новом лазерном аппарате FiberLase U-MAX (поколение 3). Камни варьировались от 6 до 28 мм (ср. — 11 ± 4 мм) по наибольшему размеру. Оценивалось время операции и литотрипсии, качество эндоскопической картины во время дробления (0 — 3, 0 — плохо, 3 — отлично), частота ретроградной миграции камней, а также лазерное воздействие на слизистую мочеочечника (повреждение 1–3-й степеней).

Результаты. Время литотрипсии было статистически достоверно короче во 2-й группе больных — $12,3 \pm 4,6$ против $24,7 \pm 6,2$ мин в первой группе ($p < 0,05$). Средний балл качества эндоскопической картины был значимо лучше во второй группе пациентов — $2,5 \pm 0,4$ балла против $1,8 \pm 0,2$ в первой ($p < 0,05$). Клинически значимая ретроградная миграция фрагментов камня или камня (необходимость адьювантной ДЛТ, гибкой нефроскопии) была отмечена в 16% в первой группе против 8% во второй группе ($p < 0,05$). Повреждение слизистой мочеочечника 1-й и 2-й степеней в ответ на лазерное воздействие в 1-й группе отмечено в 24 (22%) и 8 (7%) наблюдениях, во 2-й — в 21 (20%) и 7 (7%) соответственно. SFR (состояние, свободное от камней) составил в 1-й группе 84%, во 2-й — 92%. **Выводы.** Модуляция формы лазерного импульса позволила улучшить эндоскопическую видимость, увеличить скорость литотрипсии, снизить частоту ретроградной миграции камня без повышения травматического воздействия на слизистую мочеочечника.

Ключевые слова: уретеропиелоскопия, тулиевый волоконный лазер, гольмиевый лазер, форма импульса

Для цитирования: Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С., Дутов С.В., Адилханов М.М. Сравнительное исследование эффективности и безопасности нового поколения тулиевых волоконных лазеров при контактной уретеролитотрипсии. Урология. 2023;2:90–98

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.90-98>

Введение. Внедрение в клиническую практику тулиевого волоконного лазера позволило в значительной мере изменить подходы к лечению пациентов с камнями мочеочечника [1–7]. В Российской Федерации на сегодняшний день распространены два поколения тулиевого волоконного

лазера — FiberLase U1, U2 и U3. Первое поколение (U1) было предназначено для использования на мягких тканях, т.к. лазер обладает постоянным излучением с возможностью работы в импульсном режиме, но с ограниченной импульсной мощностью не выше, чем мощность в режиме

непрерывного излучения. Для FiberLase U1 эта мощность не превышала 120 Вт. Невысокая цена лазера, его портативность, неприхотливость и низкие амортизационные расходы быстро сделали данный прибор весьма популярным среди урологов. Все чаще специалисты-урологи стали использовать эффект абляции для лечения камней как мочеоточника, так и почки и мочевого пузыря, несмотря на очевидный недостаток — длительное время дробления.

Для преодоления данной ситуации компания — разработчик тулиевого волоконного лазера (ООО НТО «ИРЭ-Полус», РФ) предложила принципиально новый тулиевый лазер 2-го поколения (FiberLase U2, U3), который может работать в режиме высокой импульсной мощности (SuperPulse), в котором пиковая мощность импульсов излучения во много раз выше мощности излучения в непрерывном режиме — до 500 Вт, чего вполне достаточно не только для дробления камней, но и для работы с мягкими тканями (энуклеация аденомы простаты, резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком и др.) [2]. У лазеров 1-го и 2-го поколений появилась возможность изменения длины импульса в широких пределах (0,2–66 мс), недоступная в Ho:YAG лазерах (0,05–1,5 мс). Сравнительные преимущества контактной уретеролитотрипсии при использовании 2-го поколения тулиевого волоконного лазера FiberLase U2, 3 были оценены нами в 2018 г. [5]. Мировой бенефис данного прибора состоялся после появления на рынке тулиевых волоконных лазерных аппаратов компании Olympus: Soltive Premium имеет идентичные характеристики с аппаратом FiberLase U3 (далее U3), а Soltive Pro — идентичные с аппаратом FiberLase U2 (далее U2) [3]. Начиная с 2018 г. опубликовано большое количество сравнительных исследований по клинической эффективности и безопасности суперимпульсной (SuperPulse) тулиевой волоконной литотрипсии [5–7]. U2 отличается от U3 более низкой максимальной средней мощностью (40 Вт у U2 и 60 Вт у U3), чего не всегда достаточно для качественного гемостаза при работе с мягкими тканями и в некоторых случаях недостаточно для эффективного дробления камня при преобладании в нем белкового матрикса.

В новейшем 3-м поколении тулиевого волоконного лазера (FiberLase U-MAX) была увеличена мощность, появилась возможность устанавливать индивидуальные настройки режимов литотрипсии, а главное — стало возможным не только влиять на длину, но и создавать определенную форму импульса. В частности, были разработаны специальные формы импульса для более эффективной литотрипсии и энуклеации.

Минимальное влияние всех тулиевых волоконных лазеров доказано в многочисленных экспериментальных и клинических работах [1, 3, 7, 9–11].

Целью данной работы было проведение сравнительного исследования эффективности и безопасности контактной уретеролитотрипсии с применением тулиевого волоконного лазера 2-го (FiberLase U3) и 3-го поколений (FiberLase U-MAX).

Материалы и методы. На базе урологической клиники ГКБ им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ г. Москвы с января 2020 по май 2022 г. контактная уретеролитотрипсия с применением тулиевого волоконного лазера была проведена 342 пациентам. В исследование включены 218 больных. Исследование носило проспективный характер. В качестве критериев исключения были выбраны клинические противопоказания к проведению контактной уретеролитотрипсии (острый пиелонефрит, высокие титры бактериурии),

а также пациенты, которым была выполнена уретеролитоэкстракция или по тем или иным причинам для литотрипсии использовались другие режимы дробления, и пациенты с множественными камнями мочеоточника. В зависимости от используемого лазера все пациенты были разделены на две группы. Первая группа (111 пациентов) была прооперирована с применением лазерного аппарата FiberLase U3. Остальные 107 больных составили вторую группу, в которой дробление камней производилось на аппарате нового поколения FiberLase U-MAX. Для проведения корректного сравнения использовали одинаковые уровни пиковой мощности лазеров (500 Вт), волокна одинакового диаметра — 365 мкм и одинаковые уровни средней мощности лазеров — 10 Вт (1 Дж, 10 Гц). Основным различием являлась форма импульса: в U3 использовался стандартный прямоугольный импульс, а в U-MAX — новый оригинальный модулированный импульс, который был найден и оптимизирован в клиническом исследовании.

Время операции рассчитывалось как время от начала проведения уретеропиелоскопа до камня, его фрагментации (распыления) с извлечением фрагментов с помощью литоэкстрактора (время литотрипсии), последующего удаления инструмента после восстановления просвета мочеоточника и установки дренажа (мочеоточниковый катетер, наружный или внутренний стент).

Для выполнения уретеропиелоскопии использовались современные полуригидные уретеропиелоскопы Karl Storz, Richard Wolf, Olympus диаметром 8–9 F и система гравитационной ирригации (60 см над уровнем операционного стола) с ручной помпой, с помощью которой возможно форсирование ирригации для улучшения качества эндоскопической картины. Все операции произведены врачами-урологами, имеющими большой опыт выполнения контактной уретеролитотрипсии.

Для оценки качества эндоскопической картины во время уретеролитотрипсии использовали 4-балльную шкалу. За 0 баллов было выбрано отсутствие визуализации, что делало невозможным проведение литотрипсии, требовало отведения инструмента назад и значительного форсирования ирригации, за 1 балл — ухудшение визуализации, требующее прекращения литотрипсии и незначительного усиления ирригации, за 2 балла — ухудшение визуализации, затрудняющее фрагментацию камня и не требующее усиления ирригации, 3 балла — идеальная эндоскопическая картина без форсирования ирригации.

Дополнительно оценивали лазерное воздействие на стенку мочеоточника, когда по тем или иным причинам либо возникал непреднамеренный контакт лазерного волокна и слизистой мочеоточника, либо лазерное воздействие происходило близко от слизистой. За повреждение 1-й степени мы принимали локальное изменение цвета слизистой мочеоточника (рис. 1), 2-й степени — возникновение небольшой (до 1 мм) локальной видимой эрозии стенки без геморагии («карамелизированная патина») (рис. 2), 3-й степени — эрозия с геморагией или перфорация мочеоточника.

Предоперационные клинические данные пациентов обеих групп приведены в табл. 1.

После проведения операции на 24–48 ч почка дренировалась мочеоточниковым катетером или наружным стентом. Тридцати двум (28,8%) пациентам первой группы и 27 (25,2%) больным второй группы после уретеролитотрипсии было выполнено внутреннее дренирование стентом. Показаниями к установке внутреннего стента явились выраженные изменения мочеоточника в зоне стояния камня и ретроградная миграция камня или его фрагментов.

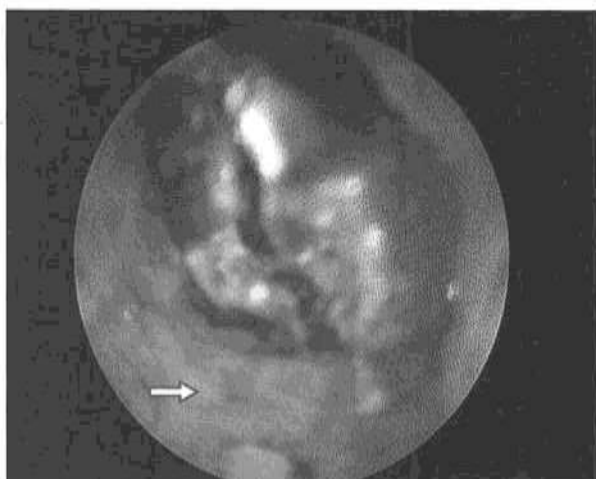


Рис. 1. Эндоскопическая картина повреждения слизистой мочеочника 1-й степени — пятно жёлтого цвета перед синим лазерным волокном (указано стрелкой)

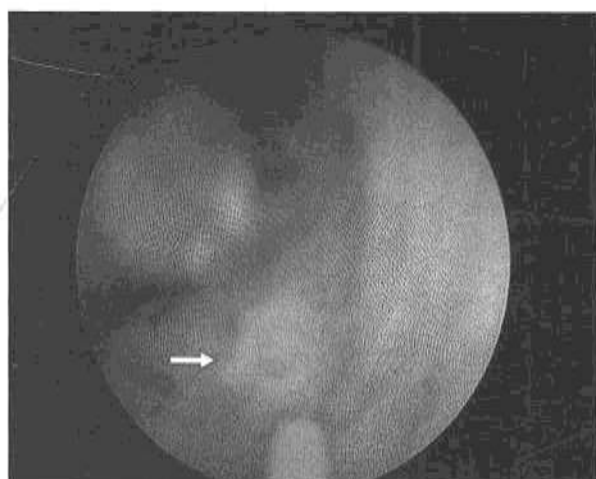


Рис. 2. Эндоскопическая картина повреждения слизистой мочеочника 2-й степени — локальная эрозия слизистой без геморагии перед синим лазерным волокном (указано стрелкой)

Для контроля за состоянием дренажей после операции и оценки наличия резидуальных фрагментов выполнялась обзорная урография и ультразвуковое исследование (УЗИ).

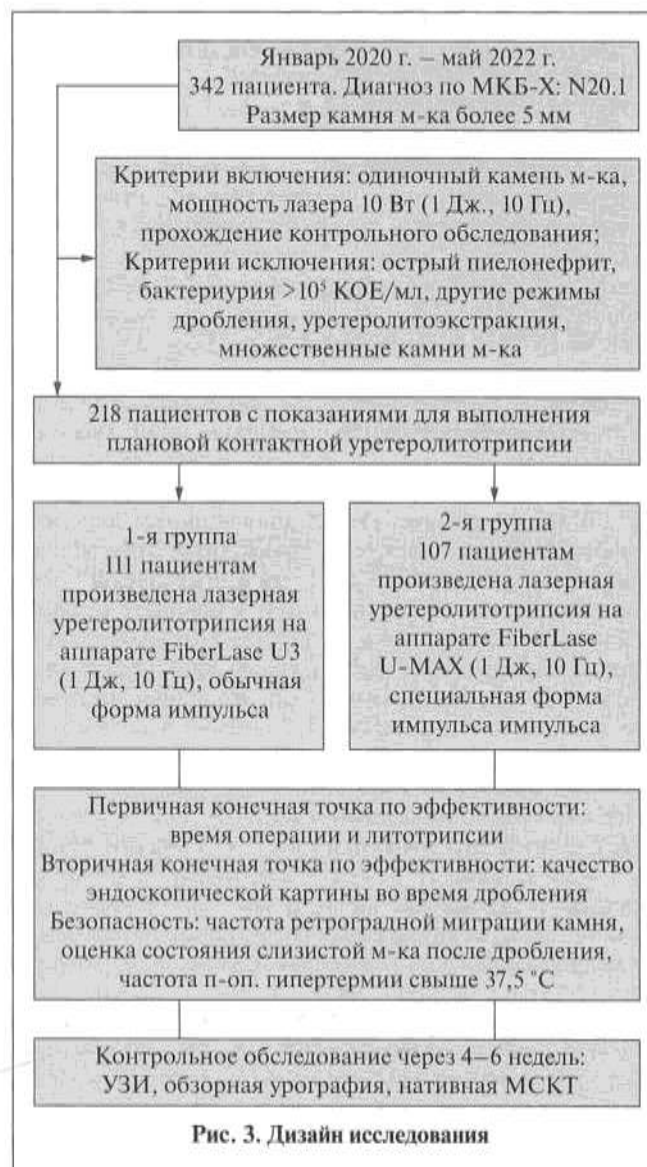


Рис. 3. Дизайн исследования

Стенты удаляли через 4–6 нед. после операции, тогда же проводилась окончательная оценка результатов лечения (УЗИ, обзорная урография, нативная мультиспиральная томография [МСКТ]).

Дизайн исследования приведен на рис. 3. Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы

Предоперационные показатели обеих групп пациентов

Таблица 1

Показатель	Первая группа (n=111)	Вторая группа (n=107)
Возраст, лет	53±21 (19–82)	51±19 (23–74)
Мужчины (%)	53 (48)	50 (47)
Женщины (%)	58 (52)	57 (53)
Размер камня, мм	11±4 (6–23)	12±3 (8–28)
Объем камня, мм ³	1080±298 (429–2772)	1136±356 (520–2436)
Плотность по шкале Хаунсфилда, ед.	1104±325 (634–1612)	1089±312 (602–1586)
Камень ниже гребня подвздошной кости, б-х (%)	62 (56)	56 (52)
Камень выше гребня подвздошной кости, б-х (%)	49 (44)	51 (48)
Внутренний стент, б-х (%)	26 (23)	28 (26)
Нефростомический дренаж, б-х (%)	22 (20)	24 (22)

Интраоперационные результаты в обеих группах больных

Т а б л и ц а 2

Показатель	Первая группа (n=111)	Вторая группа (n=107)
Общее время операции, мин	35,3±10,6	22,3±8,5
Время литотрипсии, мин	24,7±6,2	12,3±4,6*
Скорость фрагментации, мм ³ /с	0,7±0,4	1,6±0,7*
Эффективность литотрипсии, Дж/мм ³	16,3±4,7	8,1±2,4*
Качество эндоскопической картины, баллов	1,8±0,2	2,5±0,4*
Послеоперационный внутренний стент, б-х (%)	32 (29)	27 (25)

* $p<0,05$ при проведении оценки достоверности межгрупповых различий.

Statistica® и пакета прикладных программ Microsoft Excel®. При сравнении двух зависимых (парных) выборок параметров использовали парный t -критерий Фишера. Критический уровень достоверной значимости анализируемых статистических гипотез в проведенном исследовании принимали за значение менее 0,05, так как именно при таком уровне вероятность различия между исследуемыми параметрами составляла более 95%.

Результаты. Всем пациентам было проведено лазерное дробление камней. Ни в одном наблюдении камень не оказался резистентным к воздействию лазерной энергии. Во всех случаях удалось достигнуть фрагментации камня без изменения выбранных параметров мощности. В табл. 2 приведены интраоперационные данные пациентов обеих групп.

Показатели, приведенные в табл. 2, интересны тем, что первые два показателя имеют важное клиническое значение и объясняются тем, что при использовании тулиевого лазера последнего поколения фрагментация камня происходит быстрее, чем при применении FiberLase U3. Скорость фрагментации и эффективность литотрипсии являются важнейшими параметрами, используемыми в доклинических исследованиях по оценке того или иного контактного литотриптора. Согласно полученным данным, лазер последнего поколения U-MAX в 2 раза более эффективен в отношении литотрипсии, чем тулиевый волоконный лазер U3.

Помимо собственно скорости удаления камня на эффективность операции влияет качество эндоскопической картины во время дробления. Средний балл качества эндоскопической картины – $2,5 \pm 0,4$ балла – был значимо лучше во второй группе пациентов по сравнению с первой группой – $1,8 \pm 0,2$ балла, $p<0,05$.

Далее нами была проведена оценка безопасности тулиевой волоконной литотрипсии, в табл. 3 приведены основные сравниваемые параметры обеих групп.

Приведенные в табл. 3 данные свидетельствуют о высокой безопасности использования тулиевого волоконного

лазера. Статистически достоверные различия достигнуты лишь в частоте ретроградной миграции камня при использовании аппарата U-MAX.

Повреждение слизистой мочеточника 1-го и 2-го степени в ответ на лазерное воздействие в 1-й группе отмечено в 24 (22%) и 8 (7%) наблюдениях, во 2-й – в 21 (20%) и 7 (7%) соответственно. Повреждений 3-й степени мы не выявили.

Атака пиелонефрита была отмечена у 14 пациентов первой группы и у 10 – второй. Нами не было выявлено статистически достоверных различий между группами.

При контрольном обследовании через 4–6 нед. SFR (состояние, свободное от камней) составил в 1-й группе 84%, во 2-й – 92%. Пациентам выполнена дистанционная литотрипсия или ретроградная гибкая нефролитотрипсия (RIRS). В отдаленном послеоперационном периоде нарушение пассажа мочи с формированием сужения в зоне операции было выявлено у 3 и 2 пациентов в обеих группах, что, вероятно, в большей степени связано с длительностью стояния камня, а не с лазерным воздействием на мочеточник.

Обсуждение. Полученные нами результаты свидетельствуют о большей эффективности тулиевого волоконного лазера FiberLase U-MAX и сравнимой безопасности обеих поколений тулиевого волоконного лазера при проведении ретроградной контактной уретеролитотрипсии.

В результате проведенного исследования нами получены данные о том, что возможность изменения формы импульса позволяет достигать в 2 раза большей эффективности контактной литотрипсии, что несомненно важно при выборе метода лечения крупных мочеточниковых камней.

В новом тулиевом волоконном лазере FiberLase U-MAX появилась возможность варьирования пиковой мощностью и, в частности, ее увеличения, но в данном исследовании мы использовали одинаковые мощностные характеристики обоих лазеров. Следует отметить, что сама идея увеличения мощности лазера не нова, в качестве примера можно упомянуть постепенное увеличение мощности калий-титанил-фосфатного лазера, более известного под названием «зеле-

Оценка безопасности тулиевой волоконной литотрипсии в исследуемых группах больных

Т а б л и ц а 3

Показатель	Первая группа (n=111) (%)	Вторая группа (n=107) (%)
Ретроградная миграция камня (фрагментов)	18 (16)	9 (8)*
Повреждение 1-й степени	24 (22)	21 (20)
Повреждение 2-й степени	8 (7)	7 (7)
Повреждение 3-й степени	–	–
Гипертермия $> 37,5^{\circ}\text{C}$ после операции	14 (13)	10 (9)

* $p<0,05$ при проведении оценки достоверности межгрупповых различий.

ный лазер» (от англ. «green light») для лечения гиперплазии простаты. Первоначально был создан лазер 80 Вт, затем 120 и даже 180 Вт [8]. Для литотрипсии подобное увеличение мощности лазера было использовано при создании высоко-мощных гольмиевых лазеров, когда последовательно были созданы аппараты мощностью 80, 100 и 120 Вт [7]. Целью подобного увеличения мощности было расширение возможностей контактной литотрипсии, включившей разрушение камней в мочевом пузыре, мочеточнике, трансуретральное и перкутанное дробление камней в чашечно-лоханочной системе [9]. Подобное многообразие локализаций камней и клинических форм заболевания создает определенные трудности в выборе режимов дробления и является причиной отсутствия до сих пор идеального лазера. Гольмиевый лазер, обладая прекрасными возможностями для фрагментации, менее эффективен в вопросах измельчения (дастинга) камней [7]. Гольмиевая литотрипсия занимает более длительное время при дроблении крупных камней лоханки или мочеточника [2]. Большие потери энергии при уменьшении калибра волокна, а также значительная пропульсия фрагментов при дроблении также являются общеизвестными техническими недостатками гольмиевого лазера. Для преодоления этих особенностей был использован эффект Мозеса, суть которого состоит в подаче двойного импульса, когда первый импульс поглощается водой перед камнем, испаряя воду между дистальным концом волокна и камнем. Это создает канал для свободного прохождения второго импульса, который в свою очередь воздействует непосредственно на камень. Это приводит к более эффективной фрагментации и уменьшению ретропульсии, так как вся энергия второго импульса полностью поглощается камнем [7]. Многочисленные рандомизированные клинические исследования не показали существенного преимущества использования данной формы импульса по сравнению с длинным импульсом стандартной формы [12, 13]. Все вышеуказанные факторы обуславливают актуальность данного исследования, в котором было выполнено сравнение наиболее популярной и широко распространенной модели тулиевого волоконного литотриптора FiberLase U3 со стандартным прямоугольным импульсом и нового поколения тулиевого волоконного лазера FiberLase U-MAX, которое использует тот же принцип литотрипсии в сочетании с новыми возможностями модуляции формы импульса.

Два года назад нами было проведено аналогичное исследование, в котором были сравнены результаты 87 контактных уретеролитотрипсий с использованием FiberLase U3 и 120 Вт гольмиевого литотриптера Lumenis P-120 [7]. В результате было показано, что тулиевый волоконный лазер 2-го поколения является более эффективным, чем высокомогущный гольмиевый лазер для уретеролитотрипсии.

Недостаточно эффективная «крупная» фрагментация является хорошо изученным недостатком первых поколений тулиевого волоконного литотриптора; более того, при наличии в камне белкового матрикса собственно дробление камня в ряде случаев было малоэффективным из-за «выпаривания» камня, а не его фрагментации [10]. Второе поколение тулиевого волоконного лазера в определенной степени нивелировало этот недостаток, а модификация U-MAX еще больше расширила возможности контролируемой фрагментации камня. В нашем исследовании не было случаев, когда тулиевая волоконная литотрипсия оказалась неэффективной и потребовался бы переход к другим способам интракорпорального дробления камней (гольмиевая, пневматическая и др.). В зависимости от клинической ситу-

ации, химического состава камня, времени «стояния камня на месте» и ряда других факторов при одинаковом режиме работы лазеров мы либо разрушали камень на относительно крупные фрагменты и выполняли литоэкстракцию, либо добивались мелкодисперсной фрагментации камня до песка.

Набранная нами выборка обладает достаточной репрезентативностью в отношении уретеролитиаза. Обе группы были сбалансированы как по возрастному и гендерному составу пациентов, так и по размерам, плотности и локализации камней. Средний размер камня в обеих группах превышал 10 мм в наибольшем измерении, объем был около 1100 мм³, при средней плотности более 1000 единиц Хаунсфилда, т.е. типичные пациенты в обеих группах являлись характерными для проведения плановой контактной уретеролитотрипсии. По локализации камней мы использовали американскую классификацию на верхнюю половину мочеточника при нахождении камня выше гребня подвздошной кости и нижнюю половину, если камень опустился ниже данного уровня. В обеих группах было примерно одинаковое количество камней с различной локализацией. Очевидно, что при локализации камня в верхней половине мочеточника его ретроградная миграция становится более вероятной, поэтому оценка частоты миграции является одним из критериев для интегральной оценки эффективности контактной литотрипсии. Для нижней половины мочеточника ретроградная миграция камней менее характерна, поэтому сбалансированный состав обеих групп является важным для исключения влияния локализации камня на частоту миграции во время контактной литотрипсии. В нашем исследовании была получена статистически достоверная разница в частоте ретроградной миграции между первой и второй группами — 18 (16%) против 9 (8%). Одним из возможных объяснений полученных различий является влияние формы используемого в FiberLase U-MAX импульса, при которой первая часть импульса оптимизирована, чтобы смягчить механический удар по камню при формировании парового канала между дистальным концом волокна и камнем (Мозес эффект). Вторая часть импульса оптимизирована для максимальной эффективности абляции и минимального импульса отдачи. Это все приводит к значительно меньшему обратному смещению камня по сравнению с прямоугольным импульсом у FiberLase U3. Следует отметить, что ретропульсия в принципе значительно менее выражена для тулиевой волоконной литотрипсии по сравнению с гольмиевым разрушением камней, что связано с более чем 4-кратным большим поглощением водой лазерной энергии тулиевого волоконного лазера, большей длиной импульса и меньшей пиковой мощностью. Тем не менее модуляция лазерного импульса позволяет еще более улучшить данный показатель.

Как нам представляется, несколько большая частота ретроградной миграции камня при использовании аппарата U-MAX связана как с большей необходимостью форсированной ирригации при работе с лазером U3 для улучшения эндоскопической картины во время литотрипсии, так и с влиянием модулированного лазерного воздействия FiberLase U-MAX непосредственно на пропульсию камня или его фрагментов. Ретроградная миграция может происходить не только вследствие воздействия лазера, но и в результате движения уретеропиелоскопа, изменения наклона операционного стола или усиления ирригации для улучшения эндоскопической видимости [11]. В большинстве исследований трудно исключить влияние вышеуказанных факторов, поэтому не всегда корректно указывать

FIBERLASE
U-MAX



ЛАЗЕРНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ УРОЛОГИИ ALL IN ONE



«АССИСТЕНТ ХИРУРГА»

Подбор параметров для конкретной процедуры в зависимости от типа процедуры, локализации и типа инструмента.



НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ТУЛИЕВОГО ВОЛОКОННОГО ЛАЗЕРА

Первый тулиевый волоконный лазер для урологии, закрывающий весь спектр манипуляций стационара: как хирургия мягких тканей, так и литотрипсия.



НОВЫЙ «ONE PUSH» КОННЕКТОР

Новый тип коннектора для моментального подключения волоконного инструмента «One push» с автоматической шторкой разработан для предотвращения загрязнения и удобства подключения.



|| The Power to Transform®

снижение или повышение частоты ретроградной миграции только влиянием лазерной энергии [9]. В связи с этим качество эндоскопической видимости во время дробления является важнейшим критерием, обуславливающим в конечном счете время операции, комфорт оперирующего уролога и безопасность дробления, так как большинство повреждений мочеточника происходит во время неудовлетворительной эндоскопической видимости. Ухудшение видимости во время контактной уретеролитотрипсии различается при гольмиевой и тулиево-волоконной литотрипсии [14]. При воздействии гольмиевой энергии происходит эффект «снежной бури», что связано с основным действием лазера на поверхность камня и высвобождением мелких частиц камня. При тулиево-волоконной литотрипсии ухудшение видимости происходит в результате воздействия энергии не на камень, а на ирригационную жидкость, при этом происходит образование пузырьков газа, поэтому поддержание контакта с камнем является эссенциальным для профилактики удовлетворительной эндоскопической картины. Следует отметить, что в тулиевых волоконных лазерах U3 и U-MAX данный отрицательный эффект сведен к минимуму.

Для эндоскопической уретеролитотрипсии хорошая видимость является важным фактором. В большинстве исследований данный параметр не оценивается или лишь констатируется факт, что видимость лучше или хуже [9]. В нашем исследовании для оценки эндоскопической видимости применена визуальная аналоговая шкала. При этом была выявлена статистически значимая разница в среднем балле при использовании U-MAX по сравнению с U3. Как уже было отмечено выше, лучшее качество эндоскопической картины способствует более быстрому проведению дробления, поэтому более быстрое время литотрипсии при использовании FiberLase U-MAX, вероятно, является слагаемым из лучшей эндоскопической видимости и более эффективной фрагментации камня. Последний показатель U-MAX также статистически достоверно отличается от такового U3.

Скорость фрагментации при использовании U3 составила $0,7 \pm 0,4$ мм³/с против $1,6 \pm 0,7$ мм³/с (U-MAX). Различия в скорости фрагментации во многом связаны и с различным химическим составом камня. Обратная зависимость выявлена для показателя эффективности литотрипсии, т.е. для разрушения 1 мм³ камня аппарату FiberLase U-MAX потребовалось в 2 раза меньше энергии – в среднем $8,1 \pm 2,4$ против $16,3 \pm 4,7$ Дж. Вышеуказанные показатели характеризуют новый лазер как более эффективный. Хорошая эндоскопическая видимость и высокая эффективность литотрипсии позволяют изменять типичный порядок контактной литотрипсии при вколоченных и крупных камнях мочеточника [2, 4, 6]. Чаще всего дробление камня мочеточника производится от центра по направлению к периферии камня, что связано с повышением вероятности травмы слизистой мочеточника в начале операции. При использовании FiberLase U-MAX в ряде случаев начинали от периферии к центру камня, так как это было более удобно.

Нами проведено изучение частоты лазерных повреждений слизистой мочеточника во время контактной уретеролитотрипсии. В целом лазерная энергия является безопасной для мочеточника. Клинически значимые травмы мочеточника при контактной уретеролитотрипсии чаще происходят при проведении проводника, в результате насильственного движения уретеропиелоскопом или форсированной литоэкстракции, поэтому для оценки лазерного воздействия мы разработали специальную шкалу по аналогии с классификацией кожных-ассоциированных травм

мочеточника [15]. Наиболее серьезной травмой слизистой, которая может быть вызвана лазером, является перфорация стенки мочеточника. Ни в одном случае в обеих группах не было выявлено данного осложнения. Частота повреждений слизистой мочеточника 1-й и 2-й степеней статистически достоверно не различалась в обеих группах. Кроме того, не было выявлено повышения частоты развития стриктур мочеточника в отдаленном периоде в обеих группах.

При контактной лазерной уретеролитотрипсии, особенно при «вколоченных» камнях мочеточника, слизистая мочеточника также может оказаться в зоне воздействия, однако минимальная глубина проникновения лазерной энергии тулевого лазера с длиной волны 1,94 мкм позволяет минимизировать возможный вред для стенки мочеточника. Повреждение слизистой мочеточника 1-й и 2-й степеней в ответ на лазерное воздействие в 1-й группе отмечено в 24 (22%) и 8 (7%) наблюдениях, во 2-й – в 21 (20%) и 7 (7%) соответственно. Повреждений 3-й степени мы не выявили.

В ряде исследований высказывалась гипотеза о том, что повышенное поглощение лазерной энергии водой при тулиево-волоконной литотрипсии может приводить к большему повышению температуры, чем при гольмиевой литотрипсии, что служит основанием для необходимости контроля температуры ирригационной жидкости при проведении дробления камня [16, 17]. Однако в нашем исследовании термометрия жидкости из крана оттока уретеропиелоскопа в обеих группах существенного повышения температуры не выявила. Этот результат можно объяснить тем, что нагрев жидкости определяется полной мощностью лазерного излучения, поглощенного в жидкости, и скоростью оттока жидкости. Коэффициент поглощения тулевого волоконного лазера в воде в 4 раза больше, чем гольмиевого, и это приводит к тому, что вся мощность тулевого волоконного лазера поглощается в слое воды в 4 раза тоньше, чем гольмиевого (примерно 0,1 мм для тулевого волоконного лазера и 0,4 мм для гольмиевого). Однако эти толщины намного меньше, чем размеры почки, мочеточника или мочевого пузыря, поэтому вся лазерная мощность полностью поглощается в воде, и различия в коэффициентах поглощения между тулиевым волоконным и гольмиевым лазером не имеют значения. Иными словами, при одинаковой средней мощности тулевого волоконного и гольмиевого лазера и времени воздействия нагрев жидкости будет одинаковым.

В нашем исследовании послеоперационная гипертермия выше 37,5°C выявлена у 14 пациентов в первой группе и у 10 – во второй. Не было выявлено статистически достоверных различий в частоте обострения пиелонефрита в обеих группах, и полученные показатели не отличались от таковых в более ранних публикациях, хотя более короткое время операции во второй группе и лучшая визуализация, что не требует усиленной ирригации, должны являться факторами, объясняющими более низкую частоту гипертермии во второй группе по сравнению с первой.

Заключение. В проведенном исследовании новый тулиевый волоконный лазер FiberLase U-MAX показал в 2 раза более высокую эффективность и сходную безопасность по сравнению с FiberLase U3 в лечении уретеролитиаза благодаря возможности модуляции лазерного импульса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Martov A.G., Ergakov D.V., Huseynov M.A., Andronov A.S., Dutov S.V., Vinnichenko V.A., Kovalenko A.A. Initial experience of clinical application of tulium contact lithotripsy in transurethral treatment of urolithiasis. *Urology*. 2018;1:112–120. Russian (Мартов А.Г., Епраков Д.В., Гусейнов М.А.,

Андронов А.С., Дутов С.В., Винниченко В.А., Коваленко А.А. Первоначальный опыт клинического применения тулиевой контактной литотрипсии в трансуретральном лечении мочекаменной болезни. *Урология*. 2018;111:112–120.

2. Martov A., Ergakov D., Baykov N., Guseynov M., Andronov A., Moscow S.D. V04-11 the superpulse thulium fiber laser in the management of giant distal ureter stone. *J. Urol.* 2020;203(Suppl. 4):e390.
3. Olympus. Superpulsed Laser System SOLTIVE Premium; Sell Sheet; S00316EN. 10/20 OEKG. 2020. Available online: <https://d3a0ilwure1bhm.cloudfront.net/asset/084438885177/c947cc763044fc953bb2253b056edf7b> (accessed on 25 October 2020).
4. Martov A., Ergakov D., Guseynov M., Caninck V., Keller E., Traxer O. V51-2 SuperPulse Thulium Fiber Laser for Ureteroscopic Lithotripsy: 1 Year Experience. *J. Endourol.* 2018;32:A495.
5. Ergakov D., Martov A.G., Guseynov M. The Comparative Clinical Study of Ho: YAG and SuperPulse Tm Fiber Laser Lithotripters. *Eur. Urol.* 2018;17 Suppl:e1391.
6. Traxer O., Martov A., Ergakov D., Guseynov M. V01-01 prospective transurethral lithotripsy study with superpulse TM fiber laser. *J. Urol.* 2019;201(Suppl. 4):e85.
7. Martov A., Ergakov D., Guseynov M., Andronov A., Plekhanova O.A. Clinical Comparison of Super Pulse Thulium Fiber Laser and High-Power Holmium Laser for Ureteral Stone Management. *J. Endourol.* 2020;795–800.
8. Zorn K.C., Liberman D. GreenLight 180W XPS photovaporization of the prostate: how I do it. *Can J Urol.* 2011;18(5):5918–5926.
9. Traxer O., Corrales M. Managing Urolithiasis with Thulium Fiber Laser: Updated Real-Life Results – A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2021;10:390. <https://doi.org/10.3390/jcm10153390>
10. Khusid J.A., Khargi R., Seiden B. et al. Thulium fiber laser utilization in urological surgery: A narrative review. *Investig Clin Urol.* 2021;62(2): 136–147.
11. Elashry O.M., Tawfik A.M. Preventing stone retropulsion during intracorporeal lithotripsy. *Nat Rev Urol.* 2012;9(12):691–698.
12. Corrales M., Sierra A., Traxer O. Moses and Moses 2.0 for Laser Lithotripsy: Expectations vs. Reality. *J Clin Med.* 2022;11(16):4828.
13. Ventimiglia E., Doizi S., Kovalenko A., Andreeva V., Traxer O. Effect of temporal pulse shape on urinary stone phantom retropulsion rate and ablation efficiency using holmium:YAG and super-pulse thulium fibre lasers. *BJU Int.* 2020;126(1):159–167.
14. Ulvik O., Aesoy MS, Juliebo-Jones P et al. Thulium Fibre Laser versus Holmium:YAG for Ureteroscopic Lithotripsy: Outcomes from a Prospective Randomised Clinical Trial. *Eur Urol.* 2022;82(1):73–79.
15. Traxer O., Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol.* 2013;189(2):580–584.
16. Okhanov Z., Jiang P., Afyouni A.S., Ayad M., Arada R., Brevik A., Akopian G., Patel R.M., Landman J., Clayman R.V. Caveat Emptor: The Heat Is «ON»-An In Vivo Evaluation of the Thulium Fiber Laser and Temperature Changes in the Porcine Kidney During Dusting and Fragmentation Modes. *J Endourol.* 2021;35(11):1716–1722.
17. Jiang P., Okhanov Z., Afyouni A.S., Ali S.N., Sharifi H., Bhatt R., Brevik A., Ayad M., Larson K., Osann K., Patel R.M., Landman J., Clayman R. Comparison of Superpulse Thulium Fiber Laser vs. Holmium Laser for Ablation of Renal Calculi in an In-Vivo Porcine Model. *J Endourol.* 2022 Nov 18.

Поступила 10.02.2023

Принята в печать 26.02.2023

Received 10.02.2023

Accepted 26.02.2023

Источник финансирования: Не указан.

Financing source: Not specified.

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF A NEW GENERATION OF THULIUM FIBER LASERS FOR URETEROSCOPY AND LITHOTRIPSY

A.G. Martov^{1,2,3}, D.V. Ergakov^{1,2}, A.S. Andronov^{1,2},
S.V. Dutov^{1,2}, M.M. Adilkhanov¹

¹GBUZ "City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow" (acting chief physician – Ph.D. M.A. Kutsenko), Moscow, Russia; ²Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia (Head – corresponding member of RAS 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

Corresponding author: A.G. Martov – Ph.D., MD, corresponding member of RAS, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia, Head of the urologic department No2 of GBUZ "City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow", Moscow, Russia, leading researcher at the Department of Urology and Andrology of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: martovalex@mail.ru

Introduction. The development and implementation in clinical practice of a 3rd generation thulium fiber laser with the possibility of computer control (modulation) of the shape, amplitude and pulse repetition rate opens up new possibilities for thulium fiber laser lithotripsy.

Aim. To carry out a comparative study of the efficacy and safety of thulium fiber laser lithotripsy using a of the 2nd (FiberLase U3) and 3rd generation devices (FiberLase U-MAX).

Materials and methods. A total of 218 patients with solitary ureteral stones, who underwent to ureteroscopy with lithotripsy using 2nd and 3rd generation thulium fiber lasers (IRE-Polus, Russia) from January 2020 to May 2022 with the same peak power (500 W), laser settings of 1 joule, 10 Hz and with a laser fiber diameter of 365 µm, were included in the prospective study. For lithotripsy using FiberLase U-MAX laser a new original modulated pulse, which was found and optimized in a preclinical study, was used. Depending on the laser, the patients were divided into 2 groups. In 111 patients, stone fragmentation was performed on FiberLase U3 (2nd generation), while 107 patients were undergone to lithotripsy on a new laser device FiberLase U-MAX (3rd generation). Stone size ranged from 6 mm to 28 mm (11±4 mm). The duration of procedure and lithotripsy, the quality of the endoscopic picture during fragmentation (from 0 to 3 points, 0-bad, 3-excellent), the frequency of retrograde migration of stones, as well as damage to ureteral mucosa (of 1-3 degrees) were evaluated.

Results. The time of lithotripsy was significantly lower in the group 2 than in the group 1 (12.3±4.6 vs. 24.7±6.2 min; $p<0.05$). The average quality of the endoscopic picture was significantly better in the group 2 (2.5±0.4 vs. 1.8±0.2 points; $p<0.05$). Clinically significant retrograde migration of stone or its fragments (the need for additional ESWL, flexible ureteroscopy) was noted in 16% vs. 8% of patients in group 1 and 2, respectively ($p<0.05$). Damage to ureteral mucosa of the 1st and 2nd degree due to laser exposure in the group 1 was noted in 24 (22%) and 8 (7%) cases, compared to 21 (20%) and 7 (7%) cases in group 2, respectively. Stone-free state was 84% in group 1 and 92% in group 2.

Conclusion. Modulation of the laser pulse shape allowed to improve endoscopic visibility, increase the speed of lithotripsy, reduce the frequency of retrograde stone migration without increasing the trauma to ureteral mucosa.

Key words: ureteroscopy, thulium fiber laser, holmium laser, pulse shape

For citation: Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S., Dutov S.V., Adilkhanov M.M. Comparative study of the efficacy and safety of a new generation of thulium fiber lasers for ureteroscopy and lithotripsy. *Urologia*. 2023;2:90–98

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.2.90-98>

Информация об авторах:

Мартов А.Г. – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; заведующий 2 урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», в.н.с. МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: martovalex@mail.ru. ORCID iD 0000-0001-6324-6110

Ергак Д.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия; e-mail: dergakov@mail.ru. ORCID iD 0000-0003-1682-7208

Андронов А.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; врач-

уролог 2 урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: dr.andronov@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-5492-6808

Дутов С.В. — к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; врач-уролог 2 урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: hammerwise@gmail.com. ORCID iD 0000-0002-5384-355X

Адилханов М.М. — врач-уролог 2 урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: dr.adilhanov@mail.ru. ORCID iD 0000-0003-2282-8645

Author information:

Martov A.G. — Ph.D., MD, corresponding member of RAS, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia, Head of the urologic department No2 of GBUZ "City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow", Moscow, Russia, leading researcher at the Department of Urology and Andrology of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: martovalex@mail.ru. ORCID iD 0000-0001-6324-6110

Ergakov D.V. — Ph.D., associate professor at the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia, urologist at the Urologic department No2 of GBUZ "City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow", Moscow, Russia; e-mail: martovalex@mail.ru; e-mail: dergakov@mail.ru. ORCID iD 0000-0003-1682-7208

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 No2 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. ORCID iD 0000-0002-5492-6808

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 No2 of GBUZ "City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow", Moscow, Russia; e-mail: hammerwise@gmail.com. ORCID iD 0000-0002-5384-355X

Adilkhanov M.M. — urologist at the Urologic department No2 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. ORCID iD 0000-0003-2282-8645

М. А. Шоайдаров², А. Г. Мартов¹⁻³, А. С. Андронов^{1, 2}, С. В. Дутов^{1, 2},
В. М. Поминальная⁴

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОНФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ЭНДОМИКРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАПИЛЛЯРНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

¹ ГБУЗ ГКБ им. Д. Д. Плетнёва (гл. врач — А. В. Демидов), Москва, Россия; ² кафедра урологии и андрологии МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА РФ (зав. каф. — член-корр. РАН, профессор А. Г. Мартов), Москва, Россия;

³ МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова (дир. — академик РАН, профессор А. А. Камалов), Москва, Россия;

⁴ ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова (дир. — академик РАН, профессор И. Е. Хатьков), Москва, Россия

Автор для связи: А. Г. Мартов — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА РФ, ведущий научный сотрудник МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: martovalex@mail.ru

Введение. Визуальное подтверждение подозрительных изменений слизистой мочевыводящих путей является краеугольным камнем в диагностике уротелиального рака. Однако при опухолях мочевого пузыря во время цистоскопии как в белом свете, так и при фотодинамической и узкоспектральной диагностике, а также при компьютерной хромоэндоскопии невозможно получить гистопатологическую информацию. Конфокальная лазерная эндомикроскопия (Probe-based confocal laser endomicroscopy — pCLE) представляет собой метод оптической визуализации, который позволяет получать морфологическое изображение с высоким разрешением *in vivo* и оценивать поражения уротелия в режиме реального времени.

Цель исследования: оценить диагностические возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии (pCLE) при папиллярных опухолях мочевого пузыря и сопоставить результаты эндомикроскопии со стандартной гистопатологией.

Материалы и методы. В исследование были включены 38 пациентов (27 мужчин, 11 женщин, возраст — 41–82 года) с первично диагностированными опухолями мочевого пузыря по результатам инструментальных методов диагностики. С целью верификации диагноза и лечения всем было показано выполнение трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. После проведения стандартной цистоскопии в белом свете с оценкой всего уротелия выполнялось внутривенное введение раствора флуоресцеина натрия 10% в качестве контрастного красителя. Конфокальный лазерный эндомикроскоп в виде зонда CystoFlex™UHD 2,6 мм (7,8 Fr) пропускали через тубус резектоскопа 26 Fr с помощью телескопического мостика для визуализации нормальных и патологических образований уротелия. Лазер с длиной волны 488 нм и со скоростью от 8 до 12 кадров в секунду позволял получать эндомикроскопическое изображение. Данные изображения сравнивали со стандартным гистопатологическим анализом в гематоксилин-эозине (H&E) фрагментов опухоли, удаленных при трансуретральной резекции мочевого пузыря.

Результаты. Из 38 пациентов 23 при конфокальной лазерной эндомикроскопии в режиме реального времени установлен диагноз «высокодифференцированная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности» (low grade), у 12 пациентов эндомикроскопическая картина соответствовала низкодифференцированной уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (high grade), у 2 пациентов изменения были характерными для воспалительного процесса и у 1 пациента диагностирована карцинома *in situ* (CIS), что было подтверждено стандартными гистопатологическими исследованиями. Эндомикроскопические изображения продемонстрировали четкие различия между нормальной слизистой оболочкой мочевого пузыря и опухолями высокой и низкой степеней злокачественности. В нормальном уротелии более крупные зонтичные клетки расположены наиболее поверхностно, за ними следуют более мелкие промежуточные клетки, а также собственная пластинка слизистой оболочки с сетью кровеносных сосудов. В отличие от этого уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (low grade) характеризуется более плотно расположенными нормальной формы мелкими клетками, расположенными снаружи от центрального фиброваскулярного ядра. Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (high grade) демонстрирует заметную нерегулярную архитектуру клеток и клеточный плеоморфизм. **Вывод.** Конфокальная лазерная эндомикроскопия является многообещающим новым методом диагностики *in vivo* микроскопической визуализации рака мочевого пузыря. Результаты настоящего исследования показывают его потенциал для эндоскопического определения гистологических характеристик ткани рака мочевого пузыря — возможность дифференциации доброкачественного и злокачественного процесса, а также степени дифференциации опухолевых клеток.

Ключевые слова: конфокальная лазерная эндомикроскопия, новообразования мочевого пузыря, цистоскопия, трансуретральная резекция мочевого пузыря

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Шоайдаров М.А., Мартов А.Г., Андронов А.С., Дутов С.В., Поминальная В.М. Опыт применения конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике папиллярных опухолей мочевого пузыря. Урология. 2023;2:99–106
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.99-106>

Введение. Уротелиальный рак занимает 4-е место по распространенности злокачественных опухолей после рака предстательной железы (у мужчин), молочных желез (у женщин), легкого и колоректального рака [1]. В 90–95% случаев уротелиальный рак локализуется в мочевом пузыре [2]. При первоначальном диагнозе рака мочевого пузыря у 75–85% пациентов он ограничен слизистой (стадия Ta, карцинома *in situ*) или подслизистой оболочкой (стадия T1) [3]. Цистоскопия в белом свете (White light cystoscopy, WLC) по-прежнему остается «золотым» стандартом для выявления патологических поражений мочевого пузыря и обычно сопровождается биопсией или трансуретральной резекцией (ТУР) всех тканей, подозреваемых в злокачественных новообразованиях. Однако, используя только WLC, уротелиальные поражения, которые не являются четко видимыми макроскопически, могут быть пропущены, также не всегда четко видны границы распространения опухоли. Кроме того, при стандартной цистоскопии различие между доброкачественной и злокачественной уротелиальной тканью может быть затруднено, в особенности у пациентов с плоскими поражениями и воспалением в анамнезе. Для преодоления этих недостатков в клиническую урологическую практику были внедрены новые эндоскопические технологии — микроцистоскопия, фотодинамическая и узкоспектральная диагностика, компьютерная хромоэндоскопия, оптическая когерентная томография, Рамановская спектроскопия. Ряд из них широко применяется в клинической практике, другие по-прежнему являются экспериментальными [4].

Проблема надежного и всеобъемлющего распознавания опухолей существует в клинической онкологии с давних пор. Для более точной диагностики опухолей мочевыводящих путей необходима визуализация уротелия в деталях. Установка окончательного диагноза непосредственно во время проведения эндоскопического исследования зачастую является сложной и порой неразрешимой задачей. Обнаружение патологических изменений уротелия в большинстве случаев требует гистологического исследования фрагментов ткани измененных участков, что ведет к значительным временным и финансовым затратам. Таким образом, сохраняется потребность в увеличении разрешающей способности и новых возможностях современной эндоскопической аппаратуры.

Разработкой последних лет является конфокальная лазерная эндомикроскопия на основе зонда (Probe-based confocal laser endomicroscopy — pCLE) — это новая технология, которая дополняет стандартную эндоскопию в белом свете для обеспечения динамической визуализации клеточных структур уротелия *in vivo* в ходе проведения эндоскопического исследования и позволяет получать гистологическое изображение слизистой с возможностью оценки степени дифференцировки опухоли, что повышает возможности ранней диагностики. Клеточная морфология и тканевая микроархитектура уротелия могут быть исследованы с разрешением в микронном масштабе [5, 6]. На основе хорошо зарекомендовавших себя принципов конфокальной микроскопии и волоконной оптики pCLE позволяет проводить оптическую «биопсию» поражений слизистой оболочки в реальном времени с изображениями, сопоставимыми со стандартным гистопатологическим анализом. На сегодняшний день pCLE применяется для диагностики патологических изменений желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, желчных протоков и позволяет, например, отличить пищевод Барретта и неоплазию толстой кишки от доброкачественной ткани [7–14].

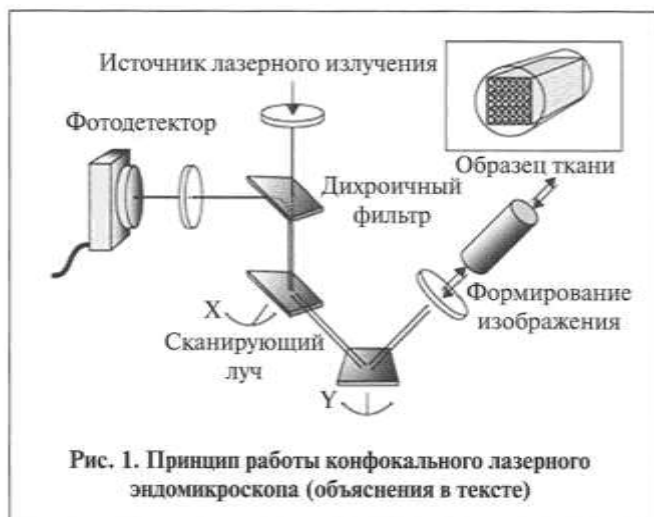
В настоящее время проведение конфокальной лазерной эндомикроскопии для диагностики уротелиальных образований мочевыводящих путей выполняют при помощи аппарата Cellvizio® (Mauna Kea Technologies; Франция). Первые работы были выполнены в 2009 г. [15–16]. В нашем исследовании рассматриваются результаты диагностики 38 пациентов с первично диагностированной опухолью мочевого пузыря.

Цель исследования: оценить диагностические возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии (pCLE) при папиллярных опухолях мочевого пузыря и сопоставить результаты эндомикроскопии со стандартной гистопатологией.

Материалы и методы. В период с декабря 2019 по январь 2022 г. во 2-м урологическом отделении малоинвазивных методов диагностики и лечения ГКБ им. Д.Д. Плетнёва Москвы конфокальная лазерная эндомикроскопия (pCLE) выполнена 38 пациентам (27 мужчин и 11 женщин) в возрасте 41–82 лет с первично диагностированной опухолью мочевого пузыря. Всем пациентам на догоспитальном этапе по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением было диагностировано образование мочевого пузыря различной локализации и размеров в стадии cTa–T2. 26 пациентов имели единичную опухоль и 12 — множественные опухоли мочевого пузыря. От всех пациентов получено информированное согласие на проведение исследования, осуществленного через Этический комитет.

Система визуализации и принцип ее работы. Эндомикроскопия проводилась при помощи лазерного конфокального микроскопа Cellvizio® (Франция), который состоит из жидкокристаллического монитора, мини-зондов Miniprobe™, предназначенных для диагностики опухолей мочевыводящих путей (CystoFlex™, CystoFlex™ UHD, UroFlex™), лазерного сканирующего блока F-400 (лазер с длиной волны 488 нм), трекблока, клавиатуры, педали дистанционного управления и конфокального процессора с программным обеспечением Mauna Kea Technologies (Франция) для получения изображений. Лазерный сканирующий блок включает лазерный источник, быструю сканирующую лазерную систему, набор линз разного вида, специальный коннектор для ввода лазерного луча в оптоволокно, детектор и несколько электронных плат, предназначенных для синхронизации и аналого-цифрового преобразования со значительным усилением и низким уровнем помех. Зонды Miniprobe™, состоящие из тысяч оптических волокон, передают сканирующий лазерный луч в зону наблюдения и фиксируют флуоресцентный свет, отражаемый тканью. Одним концом зонд подключается к лазерному блоку, другой его конец проводится через рабочий канал эндоскопа до легкого контакта с тканью. Зонды изготовлены из пассивных биосовместимых компонентов и представлены различными моделями и типами в зависимости от предназначения и их оптических свойств (см. таблицу). Количество исследований, выполняемые 1 зондом, ограничены от 10 до 20 исследований.

Метод pCLE основан на принципе конфокальной флуоресцентной микроскопии. Лазер с длиной волны 488 нм, расположенный в лазерном сканирующем блоке, генерирует лазерный луч и передает его с помощью систем зеркал, качающихся во взаимоперпендикулярных направлениях. На выходе из блока лазерный луч синего цвета проходит через конфокальный мини-зонд и попадает на поверхность исследуемой ткани. Часть света поглощается, а индуцируемый лазером эффект флуоресценции вызывает желто-



зеленое свечение тканей, которое идентифицируется конфокальным микроскопом, обрабатывается компьютером, что позволяет получить динамическое изображение клеток ткани на мониторе (рис. 1).

Для получения высококонтрастных эндомикроскопических изображений гистологической структуры уротелия

необходимо использование контрастных средств, обладающих эффектом флуоресценции. Их можно применять как местно, так и внутривенно. Широко используется 10%-ный раствор флуоресцеина натрия, и, по данным мировой литературы, он практически не имеет серьезных побочных эффектов. Аллергические реакции составляют 1 случай на 22 тыс. больных [17].

Методика проведения конфокальной эндомикроскопии
Пациентам под спинальной или общей анестезией выполнялась стандартная ригидная цистоскопия в белом свете резектоскопом 26 Fr (Karl Storz; Германия) с использованием оптики с углом обзора 12 или 300. Проводился тщательный осмотр всех подозрительных участков с применением узкоспектрального изображения или компьютерной хромоэндоскопии. После внутривенного введения 5 мл 10%-ного раствора флуоресцеина натрия выполнялась конфокальная лазерная эндомикроскопия неизменной слизистой посредством зонда, а также эндомикроскопия выявленных папиллярных образований мочевого пузыря (рис. 2, 3). Проведение зонда Miniprobe™ CystoFlex™ UHD диаметром 2,6 мм (7,8 Fr) в тубус резектоскопа возможно при помощи телескопического мостика. Были визуализированы нормальные области уротелия, а также патологически измененная ткань. В целях минимизации артефактов, обусловленных контактной кровоточивостью и поврежде-

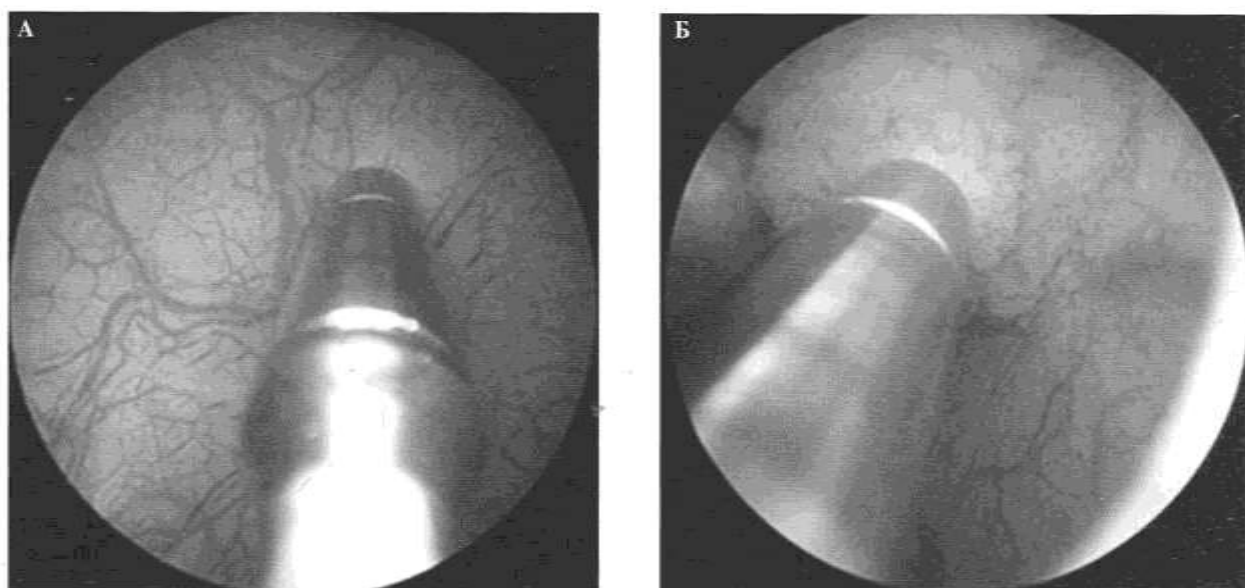


Рис. 2. Конфокальная лазерная эндомикроскопия зондом Miniprobe™ CystoFlex™ UHD
А — неизменной слизистой уротелия, Б — папиллярной опухоли мочевого пузыря.

Зонды Miniprobe™, применяемые в урологии				Т а б л и ц а
Наименование/технические параметры	UroFlex™	CystoFlex™	CystoFlex™ UHD	
Диаметр зонда	0,9 мм (2,7 Fr)	0,9 мм (2,7 Fr)	2,6 мм (7,8 Fr)	
Длина зонда, м	3	2	2	
Максимальное количество использования	10	20	20	
Область применения	Мочеточник, чашечно-лоханочная система почки	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь (ригидный инструмент)	
Поле зрения, μm	Ø 325	Ø 325	Ø 240	
Глубина обзора, μm	40–70	40–70	55–65	
Разрешение по плоскости, μm	3,5	3,5	1	
Способ очистки	Дезинфекция	Дезинфекция	Дезинфекция	

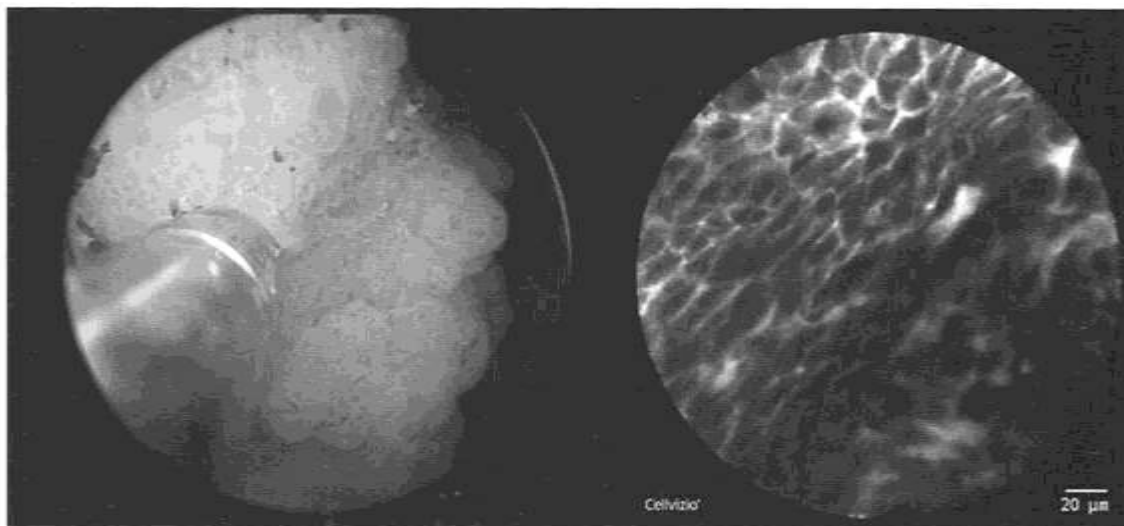


Рис. 3. Конфокальная лазерная эндомикроскопия. Слева — эндоскопическая картина в белом свете (WLC). Справа — эндомикроскопическая картина Cellvizio®, сканирование опухоли в режиме реального времени.

нием тканей, зонд во время исследования должен аккуратно соприкасаться с поверхностью уротелия без излишнего давления и травматизации тканей. Наиболее оптимальным следует считать перпендикулярное расположение зонда к поверхности слизистой/опухоли. Как только патологическая область при эндоскопическом осмотре идентифицирована, к ней подводят дистальную часть мини-зонда и, скользя по ее поверхности, выполняют процесс лазерного сканирования. Это сопровождается появлением на экране динамически меняющейся монохромной микроскопической картины структуры ткани, которая может быть записана и воспроизведена для детального анализа. Визуальная картина при конфокальной эндомикроскопии отлична от эндоскопической и в большей степени понятна специалистам-гистологам, поэтому для интерпретации полученных данных на первых этапах мы привлекали морфологов. Изображения и видео цистоскопии в белом свете были сохранены для каждого пациента отдельно. Выполнение записи видеопоследовательности эндомикроскопии и ее воспроизведение в режиме реального времени для изучения производились при помощи ножной педали дистанционно-

го управления. Цифровые файлы эндомикроскопии пациентов были сохранены и в дальнейшем изучены.

После получения эндомикроскопических изображений была выполнена стандартная или en-block трансуретральная монополярная, биполярная или лазерная резекция мочевого пузыря. Затем образцы ткани были направлены на патоморфологическое исследование с окрашиванием гематоксилином и эозином (H&E). При патоморфологическом исследовании резецированной ткани были проанализированы и сопоставлены эндомикроскопические изображения данного материала, что позволило интерпретировать диагноз, подтвердить либо исключить наличие злокачественного роста и степень дифференцировки опухоли.

Результаты. Конфокальная лазерная эндомикроскопия (pCLE) опухолей мочевого пузыря проводилась *in vivo* в режиме реального времени после внутривенного введения флуоресцеина натрия 10%. Средняя продолжительность эндомикроскопии составляла 17 ± 11 мин. Среднее время пребывания зонда в интересующей зоне составляло 10 ± 5 с. Системной токсичности или реакций гиперчувствительности при внутривенном введении флуоресцеина натрия не наблюдалось. Единственный побочный эффект, который

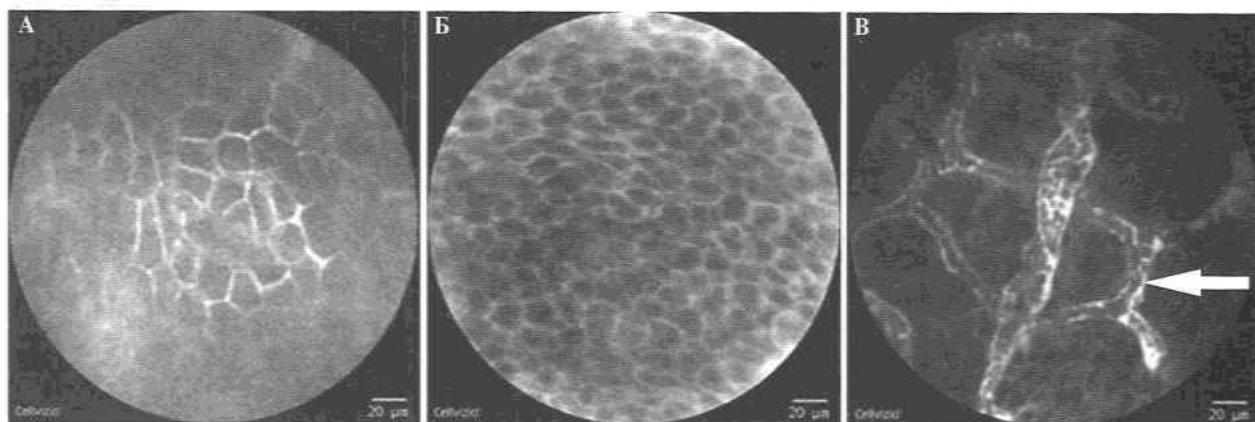


Рис. 4. Эндомикроскопическая картина «здорового уротелия»
А — зонтчатые клетки, Б — промежуточные клетки, В — собственная пластинка lamina propria, стрелкой указано движение эритроцитов в сосудах.

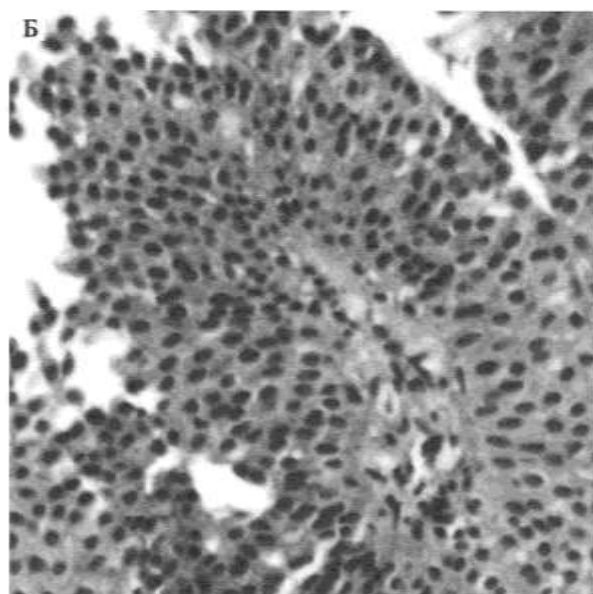
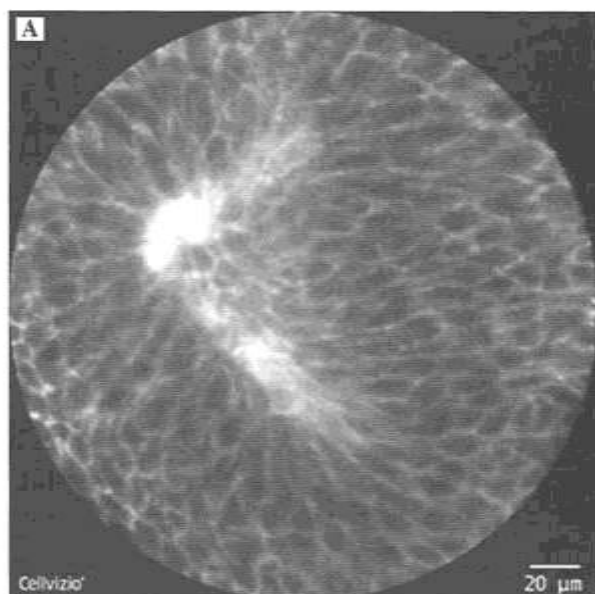


Рис. 5. А — Эндомикроскопическая (pCLE) картина папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности (low grade) с центральным фиброваскулярным ядром и хорошо организованными уротелиальными клетками. Б — патоморфологическая картина: окраска гематоксилином и эозином (H&E)

наблюдался у всех больных, — это кратковременное пожелтение кожных покровов и янтарно-желтый цвет мочи, которые бесследно проходили в течение суток. Визуализацию эндомикроскопической картины можно наблюдать спустя 50 с после введения контрастного вещества.

При конфокальной лазерной эндомикроскопии «здорового уротелия» (рис. 4) хорошо видны зонтичные клетки, плоские и большие по размеру, находящиеся наиболее поверхностно. Промежуточные клетки, меньшие по размеру и находящиеся более глубоко, визуализировались при более плотном контакте со слизистой мочевого пузыря. Собственная пластинка (*lamina propria*) представлена сетью

кровеносных сосудов. При эндомикроскопии «здорового уротелия» обычно хорошо видны эритроциты, движущиеся внутри сосудов собственной пластинки. Лучшее качество эндомикроскопической картины наблюдалось в первые 20 мин исследования.

У 23 пациентов с папиллярными опухолями мочевого пузыря, видимыми при WLC цистоскопии, выявлены эндомикроскопические признаки уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности. Высокодифференцированная уротелиальная карцинома (*low grade*) характеризовалась плотно расположенными мономорфными мелкими клетками и наличием фиброва-

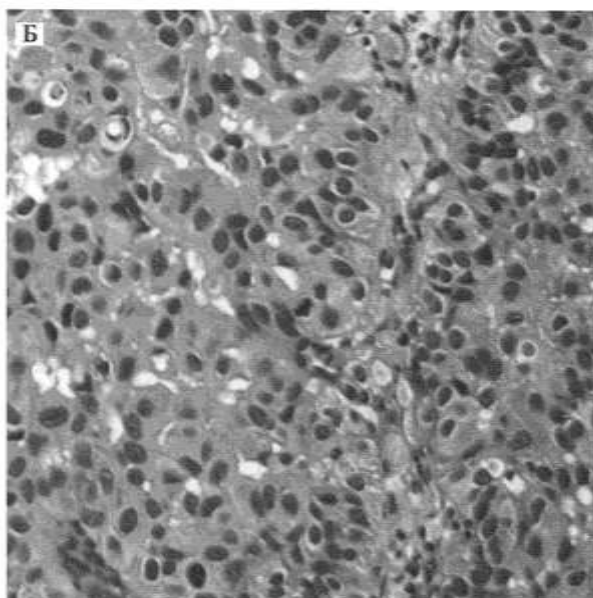
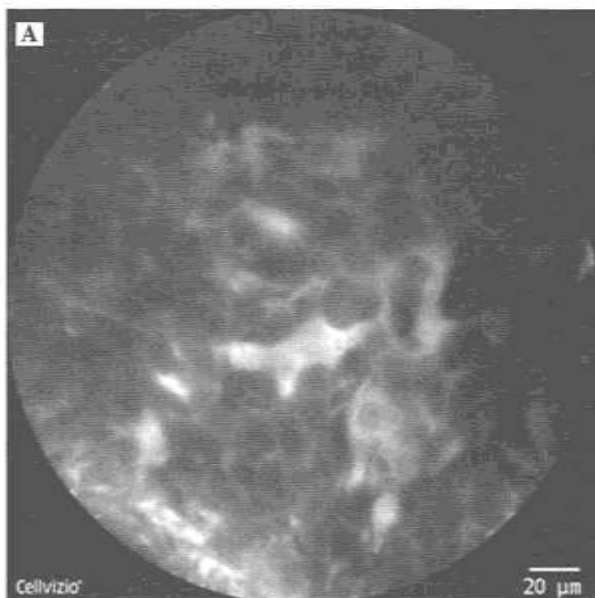


Рис. 6. А — эндомикроскопическая (pCLE) картина папиллярной уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (high grade) с обширным архитектурным беспорядком и клеточной нерегулярностью. Б — патоморфологическая картина: окраска гематоксилином и эозином (H&E)

скулярного ядра. Хорошо видно, что клетки располагаются снаружи от фиброваскулярного ядра (рис. 5). Во всех случаях диагноз был подтвержден стандартным гистопатологическим исследованием.

У 12 пациентов с папиллярными опухолями мочевого пузыря, видимыми при WLC цистоскопии, выявлена уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности. Низкодифференцированная (*high grade*) уротелиальная карцинома демонстрирует более искаженную микроархитектуру клеток. Определяются плеоморфные клетки неправильной формы с потерей клеточной сплоченности, нечеткими границами клеток и дезорганизованной сосудистой сетью (рис. 6). Во всех случаях диагноз был подтвержден стандартным гистопатологическим исследованием.

При карциноме *in situ* (CIS) эндомикроскопические изменения соответствовали наличию более крупных плеоморфных клеток, нечеткими границами клеток и обширными бесклеточными областями, что было выявлено лишь у одного пациента, которому выполнили pCLE подозрительной области и взяли ее на биопсию. Напротив, конфокальная визуализация ткани с воспалением, имевшим место у двух пациентов, показала свободно расположенные скопления более мелких мономорфных клеток в собственной пластинке слизистой. Этим пациентам также выполнили pCLE подозрительной области и взяли ее на биопсию. С учетом небольшого количества наблюдений интерпретировать возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии при подобных изменениях уротелия не представилось возможным.

Обсуждение. В настоящее время цистоскопия в белом свете (WLC) является «золотым» стандартом в диагностике различных новообразований, в том числе и рака мочевого пузыря, а гистологическое исследование по-прежнему остается неотъемлемой частью в установке окончательного диагноза. Тем не менее WLC, как и новые эндоскопические технологии, направленные на улучшение оптической дифференциации исследуемой ткани, не может предоставлять гистопатологическую информацию и не может эффективно дифференцировать воспалительный процесс от злокачественного новообразования. Кроме того, биопсия требует сложных и трудоемких процедур и, таким образом, не всегда доступна для получения гистопатологической информации во время цистоскопии, что требует разработки новых эндоскопических методов для улучшения выявления и лечения рака мочевого пузыря.

Конфокальная лазерная эндомикроскопия (pCLE) — это метод оптической визуализации, позволяющий проводить оптическую биопсию патологической области в режиме реального времени *in vivo*. Данная технология позволяет генерировать динамическое гистологическое изображение ткани с 1000-кратным увеличением. pCLE в настоящее время широко используется в эндоскопии желудочно-кишечного тракта, демонстрируя высокую диагностическую точность [18].

Sonn и соавт. в 2009 г. впервые применили данную технологию в диагностике рака мочевого пузыря и охарактеризовали особенности pCLE. Было оценено применение pCLE для диагностики патологических изменений уротелия и установлены диагностические критерии измененного уротелия [15, 16].

В 2011 г. Adams и соавт. провели исследование, в котором сравнили эндомикроскопические изображения мочевого пузыря, полученные с помощью зонда 2,6 мм GastroFlex™ UHD, совместимого только с ригидным инструментом и применяемого в диагностике патологических изменений

верхних отделов желудочно-кишечного тракта и зонда 1,4 мм AlveoFlex™, совместимого с гибким инструментом и предназначенного для исследования дистальных отделов дыхательных путей. Данные эндомикроскопические зонды имеют схожие технические характеристики с теми зондами, которые на сегодняшний день разработаны для исследования мочевыводящих путей. Контрастный препарат применялся как внутривезикулярно, так и внутривенно. С 1,4 мм зондом в рабочем канале гибкого эндоскопа сохранялась большая маневренность, все области мочевого пузыря были доступны для исследования, включая переднюю и боковую стенки, которые было сложнее осмотреть с помощью ригидного эндоскопа с 2,6 мм зондом. Как и ожидалось, видимость была снижена при использовании 1,4 мм зонда в гибком эндоскопе в результате уменьшения потока ирригационной жидкости. Помимо размера два зонда различались оптическими характеристиками, включая разрешение, глубину резкости и поле обзора, которые влияют на качество и интерпретируемость изображений, полученных в мочевом пузыре. Авторы отметили, что качество изображения от 2,6 мм зонда в целом было лучше, что также связано с большим количеством волоконно-оптических волокон, заключенных в зонд. С зондом 1,4 мм отдельные клетки казались меньше из-за большего поля зрения. Было доказано, что 2,6 мм зонд лучше детализирует клеточную морфологию [19].

В том же году K. Wu и соавт. из Стэнфордского университета, изучив 566 конфокальных видеопоследовательностей 66 пациентов, составили атлас эндомикроскопических изображений слизистой простатического отдела уретры, мочевого пузыря, мочеоточника и чашечно-лоханочной системы почки. Исследование верхних мочевыводящих путей выполняли с помощью 1,4 мм зонда *ex vivo* с учетом диаметра зонда и невозможности его проведения в инструмент [20].

В 2013 г. T. C. Chang и соавт. в своем исследовании показали, что после 2-часового компьютерного обучения специалистов, состоявшего из отдельных обучающих и проверочных наборов с интерпретацией видео WLC и pCLE изображений мочевого пузыря, в дальнейшем при выполнении трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря и стандартной оценки патоморфологического материала при совместном применении WLC и pCLE показатель чувствительности составил 89%, а специфичность — 88% [21].

В исследовании, проведенном в 2017 г. Marien и соавт., изучали возможность использования pCLE при раке мочевого пузыря с двумя флуорофорами: флуоресцеином натрия и гексиламинолевулином. Эндомикроскопию проводили *ex vivo* с помощью одинарного лазера Cellvizio® System (CVI — 488 нм) либо с помощью двойного лазера Cellvizio® Dual system (CVII — 488 нм; 660 нм). Исследование образцов ткани мочевого пузыря на CVI после введения гексиламинолевулина для получения гистологии в режиме реального времени оказалось невозможным, так как данный флуорофор сильно окрашивает цитоплазму и дает плохие детали клеточной архитектуры. Напротив, применение флуоресцеина натрия дает хорошую внеклеточную архитектуру и информацию о ядерно-цитоплазматических аномалиях. В исследованиях на CVII четко наблюдали цитоплазму подозрительных клеток и ядер. Диагностическая точность в данном исследовании достигала чувствительности 80% и специфичности 100% [22].

В нашем исследовании мы подтвердили ранее предложенные диагностические критерии pCLE для папиллярных поражений мочевого пузыря с гистопатологической корреляцией. По всей видимости, конфокальная эндоми-

кроскопическая диагностика воспалительных изменений и плоских опухолей мочевого пузыря может быть намного сложнее, чем ожидалось, что затрудняет точную дифференциальную диагностику между CIS и воспалительной тканью. Однако небольшое количество наблюдений ограничивает достоверность наших результатов, так как были проанализированы только один случай CIS и два случая воспалительной ткани.

Проведение pCLE требует постоянного прямого и акуратного контакта зонда с тканью, что имеет решающее значение для полной и правильной оценки области исследования и может быть затруднено, особенно для новичков. Поэтому важен анализ записанной последовательности изображений, так как неадекватный контакт зонда с тканью может приводить к необъективному диагнозу. Тем не менее pCLE представляется многообещающей и полезной технологией, которая уже на этапе цистоскопии может влиять на тактику ведения пациентов с раком мочевого пузыря. Возможность визуализировать гистопатологические особенности уротелия в режиме реального времени во время ТУР, дифференцировать доброкачественные изменения от злокачественных, иметь информацию о степени злокачественности опухолевых клеток – вот та немалая дополнительная информация, которую может получить уролог уже на этапе первичной эндоскопии. С помощью pCLE невозможно определить стадию Т рака мочевого пузыря, однако возможно исследовать и оценить всю поверхность предполагаемого поражения, в то время как стандартная щипковая биопсия нередко может предоставлять патологическую информацию только об одной или нескольких четко определенных областях, что может приводить к ошибочному диагнозу. Представляется интересным исследование возможностей pCLE для оценки радикальности удаления опухоли при выполнении ТУР мочевого пузыря. Кроме того, pCLE также может быть использована для морфологической диагностики уротелиальных поражений, при которых стандартная биопсия по тем или иным причинам нередко бывает малоинформативной, таких как уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей.

Заключение. Конфокальная лазерная эндомикроскопия является перспективным методом выявления злокачественных папиллярных образований мочевого пузыря независимо от формы опухоли, обладает высокой точностью дифференциации «здоровой» ткани от уротелиальных карцином низкой и высокой степеней злокачественности, предоставляя урологу при эндоскопическом исследовании гистологию опухоли в режиме реального времени, что также может влиять на качество выполнения ТУР мочевого пузыря. Необходимы дальнейшие исследования для получения более точных данных о диагностической ценности нового метода – лазерной конфокальной эндомикроскопии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34.
2. Roupret M., Bahjuk M., Compérat E. et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol* 2018;73(1):111–122.
3. Abu-Ghanem Y., et al. The Impact of Histological Subtype on the Incidence, Timing, and Patterns of Recurrence in Patients with Renal Cell Carcinoma After Surgery-Results from RECUR Consortium. *Eur Urol Oncol* 2021;4:473.
4. Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Recurrence of muscle-noninvasive bladder cancer: possible endoscopic ways to solve the problem. *Oncourology*. 2010;1:6–14. Russian (Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Рецидивирование мышечно-неинвазивного рака

мочевого пузыря: возможные эндоскопические пути решения проблемы. *Онкоурология*. 2010;1:6–14).

5. Solodky V.A. Confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract. *Bulletin of RSMU*. 2012;6:17–20. Russian (Солодкий В.А. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Вестник РГМУ*. 2012;6:17–20).
6. Becker V., Vercauteren T., von Weyhern C.H. et al. High-resolution miniprobe-based confocal microscopy in combination with video mosaicing (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2007;66:1001–1007.
7. Banno K., Niwa Y., Miyahara R. et al. Confocal endomicroscopy for phenotypic diagnosis of gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:712–718.
8. Dunbar K.B., Okolo P., 3rd, Montgomery E., Canto M.I. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: A prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:645–654.
9. Gomez V., Buchner A.M., Dekker E., et al. Interobserver agreement and accuracy among international experts with probe-based confocal laser endomicroscopy in predicting colorectal neoplasia. *Endoscopy*. 2010;42:286–291.
10. Kiesslich R., Burg J., Vieth M., et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology*. 2004;127:706–713.
11. Kiesslich R., Gassner L., Goetz M., et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:979–987.
12. Thiberville L., Moreno-Swirc S., Vercauteren T., Peltier E., Cave C., Bourg Heckly G. In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy. *Am. J Respir Crit Care Med*. 2007;175:22–31.
13. Thiberville L., Salaun M., Lachkar S., et al. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur Respir J*. 2009; 33:974–985.
14. Wang T.D., Friedland S., Sahbale P., et al. Functional imaging of colonic mucosa with a fibered confocal microscope for real-time in vivo pathology. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1300–1305.
15. Sonn G.A., Mach K.E., Jensen K., et al. Fibered confocal microscopy of bladder tumors: An ex vivo study. *J Endourol*. 2009;23:197–201.
16. Sonn G.A., Jones S.N., Tarin T.V., Du C.B., Mach K.E., Jensen K., Liao J.C. Optical biopsy of human bladder neoplasia with in vivo confocal laser endomicroscopy. *J Urol*. 2009;182:1299–1305.
17. Yannuzzi L.A., Rohrer K.T., Tindel L.J., Sobel R.S., Costanza M.A., Shields W., Zang E. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*. 1986;93:611–617.
18. Dong Y.Y., Li Y.Q., Yu Y.B., Liu J., Li M., Luan X.R. Meta-analysis of confocal laser endomicroscopy for the detection of colorectal neoplasia. *Colorectal Dis*. 2013;15(9):e488–495.
19. Adams W., Wu K., Liu J.-J., Hsiao S.T., Jensen K.C., Liao J.C. Comparison of 2.6mm and 1.4mm imaging probes for confocal laser endomicroscopy of the urinary tract. *J Endourol*. 2011;25(6):917–921.
20. Wu K., Liu J.J., Adams W. et al. Dynamic real-time microscopy of the urinary tract using confocal laser endomicroscopy. *Urology*. 2011;78:225.
21. Chang T.C. et al. Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for bladder cancer. *J Endourol*. 2013; 27:598–603.
22. Marien A., Bonnal J.L. et al. Urothelial Tumors and Dual-Band Imaging: A New Concept in Confocal Laser Endomicroscopy. *J Endourol*. 2017;31(5):538–544.

Поступила 13.01.2023

Принята в печать 11.02.2023

Received 13.01.2023

Accepted 11.02.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

EXPERIENCE IN THE USE OF CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY FOR THE DIAGNOSIS OF BLADDER PAPILLARY TUMORS

M.A. Shoaibaydarov², A.G. Martov^{1,2,3}, A.S. Andronov^{1,2},
S.V. Dutov^{1,2}, V.M. Pominalnaya⁴

¹GBUZ "City clinical hospital named after D.D. Pletnev (Chief – Demidov A.V.) of the Health Department c. Moscow, Moscow, Russia;
²Department of Urology and Andrology (Head – prof. A.G. Martov) of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia;

³Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University (Director – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Kamalov A.A.), Moscow, Russia; ⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department (Director – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor I. E. Khatkov), 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, Moscow, Russia; e-mail: martovalex@mail.ru

Introduction. Visual confirmation of suspicious changes in the urinary tract mucosa is the cornerstone in the diagnosis of urothelial cancer. However, with bladder tumors, it is impossible to obtain histopathological data during cystoscopy both in white light and in photodynamic and narrow-spectrum modes, as well as with computerized chromoendoscopy. Confocal laser endomicroscopy (probe-based confocal laser endomicroscopy – pCLE) is an optical imaging technique that provides high-resolution in vivo imaging and real-time evaluation of urothelial lesions.

Aim. To assess the diagnostic capabilities of pCLE in papillary bladder tumors and compare its results with standard pathomorphological study.

Materials and methods. A total of 38 patients (27 men, 11 women, aged 41–82 years) with primary bladder tumors diagnosed on the imaging methods were included in the study. For the diagnosis and treatment, all patients underwent transurethral resection (TUR) of the bladder. When a standard white light cystoscopy with assessment of the entire urothelium, 10% sodium fluorescein was administered intravenously as a contrast dye. pCLE was performed with CystoFlexTMUHD 2.6 mm (7.8 Fr) probe, which was passed through the 26 Fr resectoscope using a telescope bridge to visualize normal and pathological urothelial lesions. A laser with a wavelength of 488 nm and a speed of 8 to 12 frames per second allowed to obtain an endomicroscopic image. These images were compared with standard histopathological analysis using hematoxylin-eosin (H&E) staining of tumor fragments removed during TUR of the bladder.

Results. Based on real-time pCLE, 23 patients had a diagnosis of low-grade urothelial carcinoma, while in 12 patients the endomicroscopic picture corresponded to high-grade urothelial carcinoma, 2 patients had typical changes for inflammatory process and 1 case of carcinoma in situ was suspected, which was confirmed by histopathological study. Endomicroscopic images demonstrated clear differences between normal bladder mucosa and high- and low-grade tumors. In the normal urothelium, the larger umbrella cells are located most superficially, followed by smaller intermediate cells, as well as the lamina propria with blood vessels network. In contrast, low-grade urothelial carcinoma is characterized by denser, normal-shaped small cells located superficially than a central fibrovascular core. High-grade urothelial carcinoma exhibits markedly irregular cell architecture and cellular pleomorphism.

Conclusion. pCLE is a promising new method for in-vivo diagnosing of bladder cancer. Our results show its potential for endoscopic determination of the histological characteristics of bladder tumors and the ability to differentiate between benign and malignant processes, as well as the histological grade of tumor cells.

Key words: confocal laser endomicroscopy, urinary bladder neoplasms, cystoscopy, transurethral resection of the bladder

Authors declare no conflict of interests. For citation: Shoaibdarov M.A., Martov A.G., Andronov A.S., Dutoy S.V., Pominalnaya V.M. Experience in the use of confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of bladder papillary tumors. Urologia. 2023;2:99–106

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.2.99-106>

Информация об авторах:

Шоайдаров М.А. – врач-уролог, аспирант кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия; e-mail: dr.shoaibdarov@yahoo.com. ORCID iD 0000-0002-3136-2114

Мартов А.Г. – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; заведующий 2 урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», в.н.с. МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: martovalex@mail.ru. ORCID iD 0000-0001-6324-6110

Андронов А.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; врач-уролог 2 урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: dr.andronov@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-5492-6808

Дутов С.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; врач-уролог 2 урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: hammerwise@gmail.com ORCID iD 0000-0002-5384-355X

Поминальная В.М. – к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Московского Клинического Научного Центра им. А.С. Логинова, Москва, Россия, e-mail: vika.pominalnaya74@mail.ru. ORCID iD 0000-0003-4420-9052

Author information:

Shoaibdarov M.A. – urologist, Ph.D. student at the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia; e-mail: dr.shoaibdarov@yahoo.com. ORCID iD 0000-0002-3136-2114

Martov A.G. – Ph.D., MD, corresponding member of RAS, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan SRC FMBC, FMBA of Russia, Head of the urologic department No2 of GBUZ “City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow”, Moscow, Russia, leading researcher at the Department of Urology and Andrology of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: martovalex@mail.ru. ORCID iD 0000-0001-6324-6110

Dutoy 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 No2 of GBUZ “City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow”, Moscow, Russia; e-mail: hammerwise@gmail.com. ORCID iD 0000-0002-5384-355X

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 No2 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. ORCID iD 0000-0002-5492-6808

Pominalnaya V.M. – Ph.D., pathologist at the Department of the Pathology of Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department, Moscow, Russia; e-mail: vika.pominalnaya74@mail.ru. ORCID iD 0000-0003-4420-9052

Д. А. Сафин, Д. И. Тарусин, А. А. Матар

ЛИМФАНГИОМА МОШОНКИ

Профессиональный медицинский центр, клиника педиатрии и детской хирургии, Москва, Россия

Автор для связи: Д. А. Сафин – руководитель Первого центра «Гемангиома»
Профессионального медицинского центра, Москва,
Россия; e-mail: safindinar@ya.ru

Введение. Лимфангиома (лимфатическая мальформация) представляет собой врожденный порок развития лимфатических сосудов. Согласно классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (ISSVA – International Society for the Study of the Vascular Anomaly), выделяется несколько типов лимфатической мальформации – крупнокистозная, мелкокистозная и смешанная формы. Типичное расположение патологического очага – это область крупных лимфатических коллекторов (голова, шея, подмышечные области), расположение в области мошонки не является типичным для этой патологии.

В статье представлено редкое клиническое наблюдение ребенка 12 лет с диагнозом «лимфатическая мальформация мошонки». С 4-летнего возраста было отмечено объемное образование в левой половине мошонки. В других медицинских учреждениях было предпринято хирургическое удаление образования с диагнозом «левосторонняя паховая грыжа», «киста семенного канатика», «изолированная левосторонняя водянка оболочек яичка». Однако образование после проведенных операций рецидивировало. При обращении в клинику педиатрии и детской хирургии была заподозрена лимфангиома мошонки. Диагноз был подтвержден по данным магнитно-резонансной томографии. Пациенту было выполнено малоинвазивное лечение – склеротерапия с введением препарата «Гемоблок». После 6-месячного наблюдения рецидива не отмечено.

Лимфангиома (лимфатическая мальформация) мошонки является редкой урологической патологией, требующей специфической диагностики, углубленной дифференциальной диагностики и лечения мультидисциплинарной командой врачей, включающей специалиста по лечению сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: лимфатическая мальформация, лимфангиома, склеротерапия, Гемоблок, мошоночно-абдоминальное гидроцеле, водянка оболочек яичка

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Сафин Д.А., Тарусин Д.И., Матар А.А. Лимфангиома мошонки. Урология. 2023;2:107–110
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.107-110>

Лимфангиома (лимфатическая мальформация) представляет собой врожденный порок развития лимфатических сосудов. Считается, что причиной ее возникновения являются соматические, не связанные с наследственностью мутации, возникающие у плода во время беременности [1]. Согласно классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (ISSVA – International Society for the Study of the Vascular Anomaly), в зависимости от размера патологических полостей выделяется несколько типов лимфатической мальформации – крупнокистозная, мелкокистозная и смешанная формы [2].

У мальчиков и девочек лимфангиома встречается с одинаковой частотой. Распространенность этого заболевания, по данным разных авторов, составляет 1,2–2,8 на 1000 живых новорожденных [3]. Патологический очаг располагается в области крупных лимфатических коллекторов: в области головы и шеи локализовано до 75% лимфатических мальформаций, в подмышечных областях – до 20%. Редко отмечается поражение брыжейки, забрюшинного пространства, верхних и нижних конечностей [4]. Расположение в области мошонки является нетипичной локализацией для лимфангиомы. Самый частый симптом при росте лимфан-

гиомы – появление чувства дискомфорта, боли, которые появляются из-за увеличения давления внутри кисты и компрессии окружающих кисту тканей. Дифференциальный диагноз этого заболевания включает гидроцеле, гематоцеле, варикоцеле, паховую грыжу, вторичный лимфостаз (после перенесенного рожистого воспаления), лимфогидроцеле [5]. Описаны единичные наблюдения лечения лимфангиомы мошонки хирургическим методом у взрослых и детей [6, 7]. Наше наблюдение показывает эффективность склеротерапии в лечении лимфатической мальформации [8].

Нами поставлена цель – представить редкое клиническое наблюдение лимфатической мальформации мошонки с проведением успешного малоинвазивного лечения (склеротерапии).

Описание клинического наблюдения

Рассматриваемое клиническое наблюдение подготовлено согласно рекомендациям The case report (CARE) [9].

Мальчик 12 лет обратился в Международный центр андрологии (Москва) с жалобами на увеличение мошонки, периодически возникающий дискомфорт, боль, которые усиливались в



Рис. 1. Внешний вид мошонки пациента до операции по поводу кисты семенного канатика. Мошонка интактна, четко прослеживаются складки, визуализируются яички



Рис. 2. Послеоперационное УЗИ левой половины мошонки пациента. Визуализируется ячеистое образование, не содержащее сосудов

горизонтальном положении, а также ограничение подвижности пациента при ходьбе, невозможность приседания и бега.

Из анамнеза известно, что в возрасте 4 лет ребенку было выполнено оперативное вмешательство по поводу фимоза и через месяц выполнено оперативное вмешательство по поводу меатостеноза. Во время второй операции была обнаружена «припухлость» в надлобковой области и заподозрена паховая грыжа, но ультразвуковое исследование (УЗИ) не выполнялось. В возрасте 6 лет ребенку была проведена операция по поводу удаления кисты семенного канатика слева (рис. 1).

До операции ультразвуковое исследование не выполнялось. После выписки на 3–4-й день в левой половине мошонки стала «скопиться жидкость», размеры мошонки слева увеличивались прогрессивно. Было выполнено УЗИ, при котором выявлена аваскулярная зона сотовидной структуры, в некоторых ячейках определялась взвесь гиперэхогенного мелкозернистого осадка. В верхней части мошонки у корня полового члена определяется анэхогенное образование округлой формы размером до 7х8 мм, которое было расценено как послеоперационная гематома (рис. 2).

Из-за скапливавшейся жидкости объем мошонки постепенно увеличивался, и через год выполнено оперативное лечение «изолированной левосторонней водянки оболочек яичка» с иссечением оболочек. На 3–4-й день после операции снова отмечается скопление жидкости в левой половине мошонки. Проведенная интраоперационная биопсия патологических тканей оказалась неинформативной. Ребенок был поставлен на учет, и проводилось диспансерное наблюдение. Родители обратились к онкологам — было рекомендовано оперативное лечение с предоперационным обследованием (магнитно-резонансная томография [МРТ] таза, поиск онкомаркеров). По результатам проведенных анализов, онкомаркеры не обнаружены. На МРТ в левой половине мошонки визуализировано множество полостей размером от 10 до 60 мм, отсутствует их сообщение с брюшной полостью, в полостях есть септы (перегородки). При введении контрастного вещества полости его не накапливают. Лимфатические узлы не увеличены (рис. 3). По совокупности данных обследования, опираясь на картину МРТ, был выставлен диагноз «лимфангиома мошонки слева».

В 2021 г. родители мальчика обратились в клинику педиатрии и детской хирургии для получения «второго мнения». На УЗИ выявлено многокамерное образование, имеющее размер 50,5х31,6х31,5 мм и примерный объем 26,8 см³. Решением консилиума была предложена склеротерапия полостей лимфангиомы раствором «Гемоблок». Операция проводилась под комби-

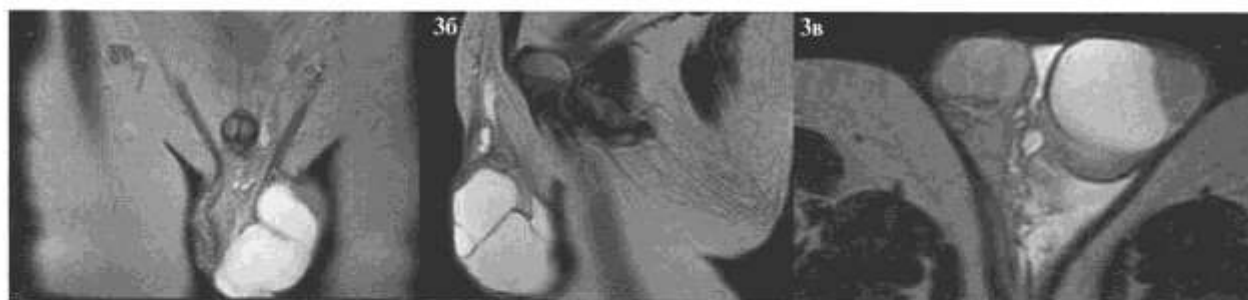


Рис. 3. МРТ таза в режиме T2: в фронтальной плоскости (рис. 3а), в сагиттальной плоскости (рис. 3б), в горизонтальной плоскости (рис. 3в). В левой половине мошонки определяется многополостное образование с жидкостным содержанием, размеры образования 89х41 мм, высота до 70 мм. После контрастного усиления накопления контрастного вещества не выявлено. Левое яичко смещено латерально и вверх



Рис. 4. Ультразвуковая картина заполнения полости раствором «Гемоблок», видны частицы, взвешенные в растворе

нированной анестезией (севоран и пропофол). Под контролем УЗИ выполнены пункции полостей — при пункции получена жидкость, по консистенции напоминающая сгущенную плазму с примесью крови. При пункции полостей мальформации обращали на себя внимание плотные стенки кист. Полости отмыты от сгустков старой крови, и затем произведена инстилляционная 50 мл стерильного раствора «Гемоблок» (рис. 4).

После экспозиции 15 мин основная часть раствора удалена. Наложена динамическая давящая повязка кинезиотейп и суспензорий. В раннем послеоперационном периоде отмечалась отечность левой половины мошонки, незначительно выраженная боль. При контрольном осмотре на 5-й день сохранялся умеренный отек в области мошонки. На УЗИ определялись полости со взвесью объемом около 26 см³.

При контрольном осмотре через 5 нед. после проведенной склеротерапии отек мошонки увеличился, ребенок стал жаловаться на чувство дискомфорта в области левой половины мошонки. При УЗИ были выявлены признаки компрессии левого яичка, в связи с чем под местной анестезией была выполнена пункция левой половины мошонки, получено отделяемое объемом около 75–80 см³ с примесью старой крови. После этой процедуры ребенок выписан из стационара на долечивание в амбулаторном порядке.

Контрольный осмотр проведен через 3 мес. после склеротерапии. Жалоб на момент осмотра у ребенка не отмечается (рис. 5). На УЗИ выявлены три остаточные полости суммарным объемом менее 5 см³.

Через 6 мес. после выполненной операции состояние ребенка удовлетворительное. Жалоб нет. Мошонка не увеличена.

В представленном клиническом наблюдении необходимо отметить не только важность проведения УЗИ перед оперативным лечением, но и правильную интерпретацию полученных данных. Анализируя данные анамнеза, можно отметить, что перед оперативным лечением, несмотря на визуальные изменения надлобковой области, УЗИ не выполнялось. При получении результатов, не соотносящихся с клиническими данными, оптимально выполнение МРТ для уточнения диагноза. Этот метод исследования позволяет четко визуализировать сосудистые образования даже без введения контрастного вещества.

При подтверждении диагноза «лимфангиома» первой линией терапии является малоинвазивное лечение



Рис. 5. Исход лечения. Итоговая картина — внешний вид мошонки пациента после лечения — объемные образования в мошонке пациента уменьшились

с использованием различных склерозирующих агентов. Хирургическое удаление лимфатической мальформации приводит к обширным травматичным резекциям с высоким риском рецидива. В нашем наблюдении кровоизлияние в полость мальформации после склеротерапии, видимо, связано с грубыми рубцовыми изменениями, появившимися от предыдущих операций, и длительностью существования патологического процесса, что привело к повышению плотности стенок полостей лимфангиомы.

Лимфангиома (лимфатическая мальформация) мошонки является редкой урологической аномалией, требующей специфической диагностики, дифференциальной диагностики и лечения мультидисциплинарной командой врачей, включающей специалиста по лечению сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Padia R., Bly R., Bull C., Geddis A.E., Perkins J. Medical Management of Vascular Anomalies. Curr. Treat. Options. Pediatr. 2018;4(2):221–236. Doi: 10.1007/s40746-018-0130-3.
2. Johnson A.B., Richter G.T. Vascular Anomalies. Clin. Perinatol. 2018;45(4):737–749. Doi: 10.1016/j.clp.2018.07.010.
3. Sun R.W., Tuchin V.V., Zharov V.P., Galanzha E.I., Richter G.T. Current status, pitfalls and future directions in the diagnosis and therapy of lymphatic malformation. J. Biophotonics. 2018;11(8):e201700124. Doi: 10.1002/jbio.201700124.
4. Wohlgemuth W.A., Brill R., Dendl L.M., Stangl F., Stoevesandt D., Schreyer A.G. Abdominal lymphatic malformations. Radiologe. 2018;58(Suppl 1):29–33. Doi: 10.1007/s00117-017-0337-5.
5. Okulov A.B., Volodko E.A., Godlevsky D.N., Povarnin O.Ya., Anikiev A.V., Burkin A.G., Sokolov Yu.Yu. A clinical case of giant scrotal abdominal hydrocele in a child of 8 months. «Pediatrics» Journal named after G.N. Speransky, 2018;97(5):201–204. Russian (Окулов А.Б., Володько Е.А., Годлевский Д.Н., Поварнин О.Я., Аникиев А.В., Буркин А.Г., Соколов Ю.Ю. Клинический случай гигантского мошоночноабдоминального гидроцеле у ребенка 8 мес. «Педиатрия». Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2018;97(5):201–204).

6. Kamble P.M., Deshpande A.A., Thapar V.B., Das K. Large abdominoscrotal hydrocele: Uncommon surgical entity. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2015;15:140–42. Doi: 10.1016/j.ijscr.2015.08.027.
7. Mashkov A.E., Slesarev V.V., Druzyuk E.Z. Abdominoscrotal hydrocele in an infant. *Pediatric surgery.* 2019;23(4):218–219. Russian (Машков А.Е., Слесарев В.В., Друзюк Е.З. Абдоиноскротальное гидроцеле у грудного ребенка. *Детская хирургия.* 2019;23(4):218–219).
8. Safin D.A., Romanov D.V. The use of the drug «Hemoblock» in the sclerosis of vascular malformations. «Pediatrics» Journal named after G.N. Speransky. 2019;98(6):74–78. Russian (Сафин Д.А., Романов Д.В. Использование препарата «Гемоблок» в склерозировании сосудистых мальформаций. «Педиатрия». Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(6):74–78).
9. Sereda A.P., Andrianova M.A. Recommendations for the design of the study. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2019;25(3). Russian (Серда А.П., Андрианова М.А. Рекомендации по оформлению дизайна исследования. *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(3)).

Поступила 21.06.2022

Принята в печать 11.01.2023

Received 21.06.2022

Accepted 11.01.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

LYMPHANGIOMA OF THE SCROTUM

D.A. Safin, D.I. Tarusin, A.A. Matar

Professional Medical Center, Clinic of Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russia

Corresponding author: D.A. Safin – chief of the «First Hemangioma Center» of the Professional Medical Center, Moscow, Russia; e-mail: safindinar@ya.ru

Introduction. Lymphangioma (lymphatic malformation) is a congenital malformation of lymphatic vessels. According to the classification of the International Society for the Study of the Vascular Anomalies, there are macrocystic, microcystic and mixed types of lymphatic malformations. The typical location of the lymphangiomas is the area of large lymphatic collectors (head, neck, axillary areas), while the scrotum is not frequently affected.

Aim. To present a rare clinical case of lymphatic malformation of the scrotum with successful minimally invasive treatment (sclerotherapy).

Materials and methods. A clinical observation of a 12-year-old child with a diagnosis of «Lymphatic malformation of the scrotum» is presented. From the age of 4, there was a large lesion in the left half of the scrotum. In other clinic, a surgical removal with a diagnosis of «left-sided inguinal hernia», «spermatic cord hydrocele», «isolated left-sided hydrocele» was performed. However, there was a recurrence after the procedure. When contacting the Clinic of pediatrics and pediatric surgery, scrotal lymphangioma was suspected. The diagnosis was confirmed by magnetic resonance imaging. The patient underwent

minimally invasive sclerotherapy using the drug «Haemoblock». After 6 months of follow-up, no relapse was seen.

Conclusion. Lymphangioma (lymphatic malformation) of the scrotum is a rare urological pathology that requires specific diagnosis, in-depth differential diagnosis and treatment by a multidisciplinary team of doctors, including a specialist in the treatment of vascular pathology.

Key words: lymphatic malformation, lymphangioma, sclerotherapy, Haemoblock, communicating hydrocele, non-communicating hydrocele.

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Safin D.A., Tarusin D.I., Matar A.A. Lymphangioma of the scrotum. Urologia. 2023;2:107–110

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.107-110>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах:

Сафин Д.А. — руководитель Первого центра «Гемангиома» Профессионального медицинского центра, Москва, Россия; e-mail: safindinar@ya.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9436-3352>, eLibrarySPIN: 7879-7829

Тарусин Д.И. — член-корр. Российской академии естественных наук, д.м.н., профессор, врач высшей категории, детский уролог-андролог Международного андрологического центра, Москва, Россия, e-mail: tarusindi@yandex.ru

Матар А.А. — профессор, директор клиники ООО «Профессиональный медицинский центр», детский уролог, руководитель Международного андрологического центра, Москва, Россия; e-mail: androlog@bk.ru

Author information:

Safin D.A. — chief of the «First Hemangioma Center» of the Professional Medical Center, Moscow, Russia; e-mail: safindinar@ya.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9436-3352>, eLibrary SPIN: 7879-7829

Tarusin D.I. — Corresponding member of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor, Ph.D., MD, urologist of the highest category, pediatric urologist-andrologist of the International Andrological Center, Moscow, Russia; e-mail: tarusindi@yandex.ru

Matar A.A. — professor, Director of the clinic of Professional Medical Center LLC, pediatric urologist, Head of the International Andrological Center, Moscow, Russia; e-mail: androlog@bk.ru

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ КАЛЬКУЛЕЗНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Автор для связи: С. В. Придчин — ассистент кафедры урологии, детской урологии-андрологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия; e-mail: sigirn@mail.ru

Мочекаменная болезнь в России по-прежнему сохраняет свои лидирующие позиции среди других урологических заболеваний. Острый и хронический калькулезный пиелонефрит являются наиболее тяжелыми осложнениями мочекаменной болезни, вызывающими деструктивные поражения почек в форме апостематозного пиелонефрита, абсцесса, карбункула почки и пионефроза. В случае острой обструкции мочевыводящих путей конкрементом гнойное поражение почки возникает за весьма короткий промежуток времени, и результат лечения в данном случае зависит от адекватности и скорости выбора метода дренирования мочевыводящих путей, то есть устранения их обструкции, а также правильного выбора рациональной антибактериальной терапии. В статье приведены три клинических наблюдения эффективного лечения пациентов с хроническим калькулезным пиелонефритом препаратами Фитолизин паста или Фитолизин капсулы в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, хронический рецидивирующий калькулезный пиелонефрит, фитопрепараты

Для цитирования: Деревянко Т.И., Придчин С.В., Рыжкова Э.В. Комплексная терапия и профилактика обострений калькулезного пиелонефрита. Урология. 2023;2:111–114
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.111-114>

Мочекаменная болезнь в России по-прежнему является одним из лидирующих урологических заболеваний. Острый и хронический калькулезный пиелонефрит являются наиболее тяжелыми осложнениями мочекаменной болезни, вызывающими деструктивные поражения почек в форме апостематозного пиелонефрита, абсцесса, карбункула почки и пионефроза. В случае острой обструкции мочевыводящих путей конкрементом гнойное поражение почки возникает за весьма короткий промежуток времени, и результат лечения в данном случае зависит от адекватности и скорости выбора метода дренирования мочевыводящих путей, то есть устранения их обструкции, а также правильного выбора рациональной антибактериальной терапии [1]. Не только острая обструкция мочевыводящих путей вызывает острый калькулезный пиелонефрит. Коралловидный уролитиаз также может быть причиной этого патологического состояния. 88% пациентов с коралловидными камнями почек без острой обструкции мочевыводящих путей страдают хроническим калькулезным пиелонефритом. В данном случае возбудителями инфекционного процесса являются уреазо-продуцирующие микроорганизмы [2]. Уреаза в свою очередь повышает количество аммиака в моче таких пациентов, что повышает способность бактерий к адгезии, усиливает кристаллизацию мочи и стимулирует процесс камнеобразования в почке. Это поддерживает и пролонгирует инфекционный процесс. Не только коралловидные камни, но и одиночные рецидивные конкременты в почке также могут быть причиной хронического калькулезного пиелонефрита. В этом случае при сохранении инфекции рост камня постоянно продолжается и постепенно приводит к хронической неполной обструкции элементов чашечно-лоханочной системы, поддерживая воспалительный процесс. Эрадикация возбудителей мочевой инфекции в некоторой степени замедляет процесс камнеобразования [3]. Но в тех клинических случаях, когда конкремент или его фрагменты не

удается удалить полностью, применяется длительная анти-микробная терапия. А этот процесс, как правило, сопряжен с развитием антибиотикорезистентности и осложнений со стороны органов пищеварительной системы. Применение фитопрепаратов с антиадгезивными, уросептическими и противовоспалительными свойствами, также обладающих эффектом снижения кристаллизации мочи, в комбинации с антибиотикотерапией у пациентов, страдающих мочекаменной болезнью, осложненной хроническим калькулезным пиелонефритом, на наш взгляд, логично и целесообразно.

В урологическом отделении ГБУЗ СККБ «Ставропольская краевая клиническая больница» пациенты, страдающие мочекаменной болезнью, осложненной хроническим калькулезным пиелонефритом, составляют около 38% всех больных. Эти пациенты, как правило, страдают рецидивирующим течением заболевания, периодически госпитализируются для выполнения адекватного дренирования мочевыводящих путей, а также камнеразрушающих операций и проведения антибактериальной терапии. В дальнейшем они находятся под динамическим амбулаторным наблюдением урологом того же отделения. Представляем три клинических наблюдения пациентов 39, 42 и 56 лет с мочекаменной болезнью, осложненной хроническим рецидивирующим калькулезным пиелонефритом, находившихся под нашим наблюдением с 2020 по 2022 г. (см. таблицу).

Клиническое наблюдение 1. Пациент 3. 39 лет страдает мочекаменной болезнью и хроническим калькулезным пиелонефритом. Три года назад у больного был выявлен конкремент средней чашечки левой почки размером 2,7х1,5х1,1 см, не создававший обструкции в полостной системе левой почки. На протяжении 3 лет с момента клинического дебюта заболевания пациенту трижды производились сеансы дистанционной литотрипсии (ДЛТ) с фрагментацией конкремента и отхождением его фрагментов. За период болезни у пациента 1 раз в 6–7 мес. (как правило,

после сеанса ДЛТ) отмечались обострения калькулезного пиелонефрита. 21.07.2021 пациент в очередной раз обратился к урологу по поводу обострения калькулезного пиелонефрита. Этому предшествовал очередной плановый сеанс ДЛТ. Клинически это проявилось гипертермией, болью в поясничной области слева; по результатам анализов отмечалась лейкоцитурия, микрогематурия и бактериурия. По результатам бактериологического исследования мочи определялось наличие уреазопродуцирующих микроорганизмов в большом титре в сочетании с *E. coli* и *Enterobakter* spp. в 10^6 и 10^5 КОЕ соответственно. По данным компьютерной томографии почек и мочевыводящих путей с болюсным контрастным усилением, обструкции мочевыводящих путей не отмечалось. Пациенту была назначена антибактериальная терапия: цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней + Фитолизин паста внутрь по 5 г (1 чайной ложке) 3 раза в день после еды в течение 4 нед. На 3-и сутки проводимой терапии гипертермия и боль в поясничной области купировались, показатели количества лейкоцитов и эритроцитов в моче снизились до нормальных цифр на 6-е сутки. Положительная динамика в состоянии пациента при проводимой терапии отметилась на 3 суток раньше, чем это происходило, когда пациент получал только антибиотикотерапию по поводу обострения хронического калькулезного пиелонефрита. В течение последующих 10 мес. наблюдения рецидивов обострения хронического калькулезного пиелонефрита не отмечалось.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка М. 42 лет страдает мочекаменной болезнью и хроническим калькулезным пиелонефритом уже более 10 лет. Многократно выполнялась ДЛТ по поводу конкремента верхней трети мочеточника. 30.11.2021 пациентка обратилась к урологу ГБУЗ СК «СККБ» в амбулаторном порядке с жалобами на гипертермию, боль в поясничной области слева. При обследовании (УЗИ почек и мочевого пузыря) выявлен конкремент в лоханке левой почки размером 0,8х0,6х0,5 см, не создававший обструкции в чашечно-лоханочной системе, полостная система почки не расширена. По результатам анализов: лейкоцитурия до 50 в поле зрения, бактериурия. По данным бактериологического исследования мочи обнаружена *E. coli* 10^7 КОЕ. Сразу после обращения пациентке был назначен левофлоксацин внутрь 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, дротаверин 40 мг по 2 таблетки 2 раза в день в течение 5 дней, Фитолизин паста внутрь по 5 г (1 чайной ложке) 3 раза в день после еды в течение 4 нед. На четвертый день лечения у пациентки появились жалобы на дизурию (учащенные позывы к мочеиспусканию, резь при мочеиспускании), на пятый день пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: уменьшилась боль в поясничной области, купированы симптомы дизурии. 06.12.2021 больная явилась на повторную консультацию к урологу. При обследовании: конкремента в полостной системе левой почки не обнаружено, чашечно-лоханочная система не расширена; общий анализ мочи — без патологических изменений. Пациентке было рекомендовано продолжить курс препарата Фитолизин до 4 нед.

При динамическом наблюдении в июне и декабре 2022 г. — конкрементов в полостной системе почек не обнаружено, обострений хронического калькулезного пиелонефрита не наблюдалось.

Клиническое наблюдение 3. Пациент 56 лет страдает гиперпаратиреозом, осложненным мочекаменной болезнью. На протяжении 12 лет в обеих почках образуются мелкие конкременты, которые затем самостоятельно отходят, вызывая почечные колики. Из анамнеза: пациент отме-

тил отхождение семи камней за весь период болезни. На протяжении всего заболевания в среднем 1 раз в 6–8 мес. возникает обострение хронического калькулезного пиелонефрита со следующими проявлениями: гипертермия, боль в поясничной области, дизурия, лейкоцитурия, бактериурия, макрогематурия. Больной находится под динамическим амбулаторным наблюдением урологом. 22.03.2022 с обострением хронического калькулезного пиелонефрита обратился в урологическое отделение ГБУЗ СК «СККБ». При УЗИ почек и мочевыводящих путей выявлено 5 конкрементов с обеих сторон: справа — 2 в лоханке размером 0,7*0,6 см и 0,4*0,6 см; слева — 3 в лоханке размером 1,0*0,4 см, 0,8*0,9 см и 0,5*0,7 см. По результатам анализов: лейкоцитурия до 30 в поле зрения, бактериурия, эритроцитурия до 15 в поле зрения. По данным бактериологического анализа мочи обнаружены возбудитель *Enterobakter* spp. и уреазопродуцирующая *Klebsiella planticola* в 10^7 и 10^5 КОЕ соответственно. По данным компьютерной томографии почек и мочевыводящих путей с болюсным контрастным усилением обструкции мочевыводящих путей не отмечалось. Пациенту была назначена антибактериальная терапия: Цефотаксим 1 г внутривенно 2 раза в сутки на 10 дней + Фитолизин капсулы внутрь по 2 капсулы 3 раза в день после еды в течение 4 нед. На 4-е сутки проводимой терапии гипертермия и болевой синдром купировались, показатели лейкоцитурии и микрогематурии снизились до нормальных цифр на 7-е сутки. Положительная динамика в состоянии пациента при проводимой терапии отметилась на 4 сут. раньше, чем это происходило, когда пациент получал только антибиотикотерапию по поводу обострения хронического калькулезного пиелонефрита. В течение последующих 10 мес. наблюдения рецидивов обострения хронического калькулезного пиелонефрита не отмечалось.

Всем пациентам антибактериальные препараты назначались с учетом результатов бактериологического исследования мочи.

Эффективность комплексного лечения обострения хронического калькулезного пиелонефрита у данных пациентов, на наш взгляд, повысилась благодаря применению препарата Фитолизин в комплексе с противовоспалительной терапией. Назначая данную схему терапии, мы учитывали следующие свойства препарата Фитолизин: мочегонное, противовоспалительное, спазмолитическое действие, способствует вымыванию песка и мелких конкрементов из мочевых путей, уменьшает кристаллизацию минеральных компонентов мочи (спазмолитическое как симптоматическая терапия у данных пациентов).

Препарат Фитолизин паста используется в урологической практике уже более 25 лет [4]. В настоящее время появился препарат Фитолизин капсулы, обладающий более высокой степенью комплаентности, но сохраняющий все свойства своего предшественника. В его состав входят сгущенный экстракт смеси: травы золотарника европейского, травы хвоща полевого, травы горца птичьего, корневищ пырея, шелухи репчатого лука, листьев березы, семян пажитника сеного, корня петрушки, корня любистока, масло сладкого апельсина, масло мускатного шалфея, масло маты перченой, масло сосны обыкновенной [5].

Применение препаратов Фитолизин паста и Фитолизин капсулы в составе комплексной противовоспалительной терапии у пациентов с обострением хронического калькулезного пиелонефрита позволяет достигать более выраженных противовоспалительных и терапевтических эффектов, способствует вымыванию песка и мелких конкрементов из мочевых путей, уменьшает кристаллизацию минеральных

ДВОЙНОЙ УДАР ПО ЦИСТИТУ

УНИКАЛЬНЫЕ
ФИТОЛИЗИН КАПСУЛЫ¹



- 1 Облегчают неприятные симптомы
- 2 Снижают риск новых обострений²



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

1. Согласно анализу ГРЛС на 05.01.2023г., Фитолизин капсулы являются уникальной формой препарата Фитолизин с т.з. сочетания состава и лекарственной формы среди диуретических средств растительного происхождения. 2. Инструкция по медицинскому применению. Двойное действие: показан для лечения и профилактики цистита. В составе комплексной терапии Фитолизин капсулы облегчают боль при цистите, вызванную воспалением и спазмом, за счет противовоспалительного и спазмолитического действия, облегчают частые позывы за счет спазмолитического действия. Симптомы цистита – частое болезненное мочеиспускание, боль в проекции мочевого пузыря, императивные позывы к мочеиспусканию – https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2
РИМ-2023-0056. Реклама. АО "АКРИХИН". www.akrihin.ru

Т а б л и ц а

Клинические наблюдения пациентов с хроническим калькулезным пиелонефритом, получавших комплексное противовоспалительное лечение, включившее препарат Фитолизин паста и Фитолизин капсулы

Пациент	Диагноз	Патогенная микрофлора	Преобладающие симптомы	Применяемая терапия	Продолжительность симптомов	Период до нормализации общего анализа мочи, дни	Результат в течение года
1	Неосложненный хронический пиелонефрит в стадии обострения	<i>E. coli</i> 10 ⁶ , <i>Enterobakter</i> spp. 10 ⁵	Гипертермия, боль в поясничной области слева	Цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней + Фитолизин паста внутрь по 5 г (1 чайной ложке) 3 раза в день после еды в течение 4 нед.	3	6	Нет
2	Неосложненный хронический пиелонефрит в стадии обострения	<i>E. coli</i> 10 ⁷	Гипертермия, боль в поясничной области слева	Левифлоксацин внутрь 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, дробтаверин 40 мг по 2 таблетки 2 раза в день в течение 5 дней, Фитолизин паста внутрь по 5 г (1 чайной ложке) 3 раза в день после еды в течение 4 нед.	5	7	Нет
3	Неосложненный хронический пиелонефрит в стадии обострения	<i>Enterobakter</i> spp. 10 ⁷ , <i>Klebsiella planticola</i> 10 ⁵	Гипертермия, боль в поясничной области, дизурия	Цефотаксим 1 г внутривенно 2 раза в сутки в течение 10 дней + Фитолизин капсулы внутрь по 2 капсулы 3 раза в день после еды в течение 4 нед.	4	7	Нет

компонентов мочи. Также данная схема терапии удлиняет безрецидивный период хронического калькулезного пиелонефрита.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Azjminia N., Hadjipavlou M., Philippou Y., Pandian S.S., Maide S., Hammadeh M.Y. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int.* 2019;123(5):753–768. Doi: 10.1111/bju.14606.
2. Emori T.G. and Gaynes R.P. An Overview of Nosocomial Infections, Including the Role of the Microbiology Laboratory. *Clinical Microbiology Reviews.* 1993;6:428–442.
3. Griffith D.P., Osborn C.A. Antibacterial efficacy of elite medicinal plants on urolithiasis inducing flora. *Journal of Food Agriculture and Environment* 1987;7(2).
4. State Register of Medicines, 1998 Russian (Государственный реестр лекарственных средств, 1998).
5. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de4de1fb-b40e-44f4-a6d8-376587e53819

Поступила 25.02.2023
Принята в печать 01.03.2023
Received 25.02.2023
Accepted 01.03.2023

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

COMPLEX THERAPY AND PREVENTION OF EXACERBATIONS OF CALCULOUS PYELONEPHRITIS

T.I. Derevyanko, S.V. Pridchin, E.V. Ryzhkova

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

The author for correspondence: S.V. Pridchin – Assistant of the Department of Urology, Pediatric Urology-Andrology of Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; e-mail: sigirn@mail.ru

Urolithiasis in Russia still occupies one of the leading places in the total number of urological nosologies. Acute and chronic calculous pyelonephritis is the most severe complication of urolithiasis, causing destructive kidney damage in the form of apostematous pyelonephritis, abscess, kidney carbuncle and pioniophrosis. In the case of acute

obstruction of the urinary tract by concretion, purulent kidney damage occurs in a very short period of time and the result of treatment in this case depends on the adequacy and speed of the choice of the method of drainage of the urinary tract, that is, the elimination of their obstruction, as well as the correct choice of rational antibacterial therapy. The article presents three clinical observations of effective treatment of patients with chronic calculous pyelonephritis with Phytolysin paste and Phytosilin capsules as part of complex therapy.

Key words: Urolithiasis, chronic recurrent calculous pyelonephritis, herbal plants

For citation: Derevyanko T.I., Pridchin S.V., Ryzhkova E.V. Complex therapy and prevention of exacerbations of calculous pyelonephritis. *Urologia.* 2023;2:111–114

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.111-114>

Информация об авторах:

Деревянко Т.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии, детской урологии-андрологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия; e-mail: uro-dep@yandex.ru

Придчин С.В. – ассистент кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия; e-mail: sigirn@mail.ru

Рыжкова Э.В. – ассистент кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия; e-mail: sigirn@mail.ru

Author information:

Derevyanko T.I. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology, Pediatric Urology-Andrology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; e-mail: uro-dep@yandex.ru

Pridchin S.V. – assistant of the Department of Urology, Pediatric Urology-Andrology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; e-mail: sigirn@mail.ru

Ryzhkova E.V. – assistant of the Department of Urology, Pediatric Urology-Andrology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; e-mail: kunaf-kurt@gmail.com

M. R. Yusof^{1,3}, M. F. Mohd Sharin^{1,2,3}, I. Aizat Sabri^{1,3}, A. V. Jagwani^{1,3}, F. Y. Lee^{1,2,3}, A. I. Ahmad Zaidi⁴,
M. Z. Saiful Azli³, RK Rishitra³, O. Fahmey^{1,2,3}, C. K. S. Lee^{1,2,3}, M. G. Khairul-Asri^{1,2,3}

IATROGENIC HYPOSPADIAS – A PREVENTABLE RARE COMPLICATION WITH TWO-STAGE REPAIR WITH BUCCAL MUCOSA GRAFT: A CASE PRESENTATION

¹ Department of Urology, Hospital Serdang, Serdang, Malaysia; ² Department of Urology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Malaysia; ³ Department of Urology, Hospital Sultan Abdul Aziz Shah UPM, Malaysia; ⁴ Plastic and Reconstructive Unit, Department of Surgery, Hospital Sultan Abdul Aziz Shah UPM, Malaysia

Corresponding author: Dr Khairul Asri Mohd Ghani – Department of Urology, Hospital Sultan Abdul Aziz Shah UPM, Malaysia; e-mail: drkhairulasri@gmail.com

Urethral catheterization is a common procedure, but it is associated with a number of complications. Iatrogenic hypospadias can rarely occur. There is a limited literature dedicated to this condition. We report a young patient with COVID-19 with iatrogenic hypospadias of grade 3. He was undergone to a two-stage procedure with acceptable outcome. Surgical repair should be offered and performed for young patients to ensure good function with acceptable penile appearance. A surgical treatment will improve psychological, sexual and social outcomes.

Keywords: Iatrogenic Hypospadias, Buccal Mucosa Graft Urethroplasty

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: M.R. Yusof, M.F. Mohd Sharin, I. Aizat Sabri, A.V. Jagwani, F.Y. Lee, A.I. Ahmad Zaidi, M.Z. Saiful Azli, RK Rishitra, O. Fahmey, C.K.S. Lee, M.G. Khairul-Asri. Iatrogenic Hypospadias – A Preventable Rare Complication with Two-stage Repair with Buccal Mucosa Graft: A Case Presentation. Urologia. 2023;2:115–117

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.115-117>

Urethral catheters are commonly used in medical practice. It serves as a tool and aids clinicians in managing patients. Well-defined complications are urinary tract infection, bladder injury, urethral stricture or paraphimosis. In rare cases, iatrogenic hypospadias can occur. These complication causes psychological, social, and sexual trauma [1].

The use of urethral catheter for urinary diversion in patients with severe manifestation of COVID-19 can lead to iatrogenic hypospadias. Ventral pressure exerted by the catheter on the delicate urethral meatus causes ischemia and may lead to iatrogenic hypospadias. High suspicion from medical staffs is required to detect and diagnose this condition. It is more common in elderly patients with neurological or musculoskeletal illness [2].

Despite being a rare complication, it is becoming more commonly detected due to increased awareness. Classification of iatrogenic hypospadias by Becker et al in 2018 has been used to classify the condition and to aid in treatment (Fig. 1 and Tab. 1). According to Becker's classification, our patient had iatrogenic hypospadias of Grade 3. The author suggested for suprapubic tube for Grade ≥2 cases [3].

Case Report

A 32 years-old man with COVID was admitted to the ICU. He was obese and required prone position to maintain respiratory function. Foley

catheter was inserted for monitoring of urinary output. Unfortunately, in prone position it was difficult to diagnose a development of iatrogenic hypospadias. Urogenital examination showed eroded penile glans and shaft on the ventral surface with surrounding ulceration and tissue sloughing (Fig. 2). Urine culture showed *E. Coli*, which was treated with antibiotics. After he recovered well from COVID-19, catheter was removed, and wound dressing was done.

Patient had proximal penile hypospadias with a 4cm defect from the meatus (Fig. 3). He successfully undergone two-stage Bracka

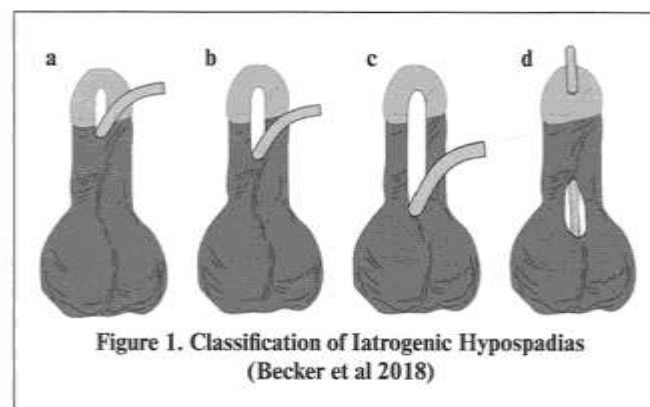


Figure 1. Classification of Iatrogenic Hypospadias (Becker et al 2018)

Classification of Iatrogenic Hypospadias (Becker et al 2018)		Table
Grade 1	Penile cleavage ranges from the meatus to the proximal part of the corona glans penis	
Grade 2	Penile cleavage ranges from the meatus to the subcoronal part of the penis	
Grade 3	Penile cleavage ranges from the meatus to the scrotum	
Grade 4	The meatus is not affected, but pressure necrosis is seen along the penis shaft	



Figure 2. Initial appearance of iatrogenic hypospadias



Figure 3. Proximal penile hypospadias with 4-cm defect



Figure 4. Buccal Mucosa Graft sutured to the urethral plate at 1st stage

urethral reconstruction with 5x3cm buccal mucosa graft (BMG). We had two teams during first stage surgery. A team 1 performed penile reconstruction, while team 2 harvested BMG. Initially, an inverted U-shaped incision done. Urethral plate and margins were freshened. BMG was positioned as new urethral plate with fixing sutures. New urethral plate looked elastic and soft without any scars prior to second procedure, which was done 6 months later to allow good engraftment of BMG at the urethral plate (Fig. 4). During second stage, urethral mucosa was tubularized, and meatal reconstruction and glanuloplasty were done.

A suprapubic and urinary catheter were held in place for 3 weeks and then successfully removed (Fig. 5). Post-operative period was uneventful. During follow-up, he has good urinary flow, confirmed by uroflowmetry, with no chordee or fistula. Despite superficial skin dehiscence developed, the patient was satisfied with the cosmetic and functional outcome (Fig. 5).

Urinary catheterization is a common procedure performed by doctors and health staff. However, prolonged catheterization is associated with an increased risk of complications. Rare complications such as iatrogenic hypospadias can occur if not timely revealed. It is usually detected late because many specialists have limited experience about this condition. Our patient was a young man with no neurological or musculoskeletal illness; thus, it can happen at any age.

There are less than 50 cases reported in the literature. Barnes-Snow et al. described 3 patients in 1985 and Larsen and Hansen published 2 cases in 1989. Throughout the years, only few articles about this condition were published since it is rare in both adults and pediatric age group. HO Andrew et al. followed 16 patients with iatrogenic hypospadias, which was diagnosed within 3 months to 16 years after catheter removal [4–6].

A repair of iatrogenic hypospadias can be done either with single stage or two-stage technique. Due to limited publication, there is no consensus which option is better. Andrew et al. used single-stage procedure in 6 patients aged 20–47 years old. In a prospective study carried out by Ami Lal Bhat et al. single-stage TIP reconstruction was done in 6 out of 12 patients (9 to 55 years old) with good cosmetic and functional outcomes. However, in older patients a suprapubic tube was put. H Ozturk performed



Figure 5. Second stage of hypospadias repair



Figure 6. 3-month follow-up

Mathieu repair in 16 years old boy with good cosmetic outcome [7–9].

Our center has experience using BMG for urethroplasty and two-stage procedures for re-do adult hypospadias. Outcomes are good and favorable. This is our first experience treating iatrogenic hypospadias, hence we proceeded with two-stage procedure with BMG. Other factors which were in favor of two-stage technique were penile length, shape of glans, meatal size, poor quality of the urethral plate and difficulty for urethral tubularization when single-stage procedure is performed. However, no publication dedicated to two-stage technique was found.

Younger patients would benefit from definitive surgery to obtain good urinary and sexual function with acceptable appearance. Our patient was young; thus, reconstructive procedure was the preferred

option. In the future, more data on iatrogenic hypospadias can be reviewed. However, prevention is always better than treatment. Other options of surgical reconstruction can be explored for obtaining better outcome in different scenarios.

Iatrogenic hypospadias is a preventable complication in patients with indwelling urethral catheters. It is a devastating complication, which can be prevented with good care and early catheter removal. A reconstruction should be offered and performed for younger patients to ensure good function with acceptable penile appearance. Surgical treatment will improve psychological, sexual, and social outcomes.

REFERENCES

1. *Gujan Garg et al.* Unusual complication of prolonged indwelling urinary catheter – iatrogenic hypospadias. *J Family Med Prim Care.* 2016;5(2):493–494.
2. *Gurwitz J.H. et al.* Use of indwelling urinary catheters in nursing homes: implications for quality improvement efforts. *J Am Geriatr. Soc.* 2016;64: 2204–2209.
3. *Becker B. et al.* Iatrogenic hypospadias classification: A new way to classify hypospadias caused by long-term catheterization. *Int J Urol* 2018;25(11):980–981.
4. *Barnes-Snow E. et al.* Penile laceration from a Foley catheter. *J Am Geriatric Soc.* 1985;33:712–714.
5. *Larsen T., Hansen B.J.* Longitudinal cleavage of the penis, a rare complication seen in paraplegic patients. *Int Urol Nephrol.* 1989;21:313–316.
6. *Ozbey H. et al.* A closer look at iatrogenic hypospadias A closer look at iatrogenic hypospadias. *Andrologia.* 2021;53(1): e13803.
7. *Andrews H.O. et al.* Iatrogenic hypospadias – A preventable injury? *Spinal Cord. International Society of Paraplegia.* 1998;36(3):177–180.
8. *Ami Lal Bhat et al.* Catheter-induced urethral injury and tubularized urethral plate urethroplasty in such iatrogenic hypospadias. *African Journal of Urology.* 2020;26:17.
9. *Ozturk H.* Iatrogenic hypospadias repair caused by long-term catheterization in a patient with neurogenic bladder: A case report. *Pediatr Urol Case Rep.* 2019;6(5):111–113.

Поступила 08.11.2022

Принята в печать 11.01.2023

Received 08.11.2022

Accepted 11.01.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

ЯТРОГЕННАЯ ГИПОСПАДИЯ – РЕДКОЕ, НО ПРЕДОТВРАТИМОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ С ДВУХЭТАПНОЙ ПЛАСТИКОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ЩЕКИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*M.R. Yusof^{1,3}, M.F. Mohd Sharin^{1,2,3}, I. Aizat Sabri^{1,3},
A.V. Jagwani^{1,3}, F.Y. Lee^{1,2,3}, A.I. Ahmad Zaidi⁴,
M.Z. Saiful Azli³, R.K. Rishitra³, O. Fahmey^{1,2,3},
C.K.S. Lee^{1,2,3}, M.G. Khairul-Asri^{1,2,3}*

¹Отделение урологии, больница Серданг, Серданг, Малайзия;

²Кафедра урологии, факультет медицины и здравоохранения, Университет Путра Малайзии, Серданг, Малайзия; ³Отделение урологии, больница Султан Абдул Азиз Шах UPM, Малайзия;

⁴Отделение пластической и реконструктивной хирургии, больница Султан Абдул Азиз Шах UPM, Малайзия

Автор для связи: Khairul Asri Mohd Ghani – кафедра урологии, больница Султан Абдул Азиз Шах UPM, Малайзия; e-mail: drkhairulasri@gmail.com

Катетеризация мочевого пузыря представляет собой частую манипуляцию, которая может приводить к ряду осложнений. В редких случаях развивается ятрогенная гипоспадия. В литературе представлено недостаточно данных по этому состоянию. Мы представляем клиническое наблюдение молодого пациента с COVID-19 и ятрогенной гипоспадией 3-й степени. Ему выполнена двухэтапная операция с приемлемым результатом. Молодым пациентам необходимо предлагать реконструкцию для обеспечения приемлемого вида полового члена. Хирургическое лечение способствует улучшению психологических и социальных показателей, а также сексуальной функции.

Ключевые слова: ятрогенная гипоспадия, уретропластика с использованием слизистой щеки

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: M.R. Yusof, M.F. Mohd Sharin, I. Aizat Sabri, A.V. Jagwani, F.Y. Lee, A.I. Ahmad Zaidi, M.Z. Saiful Azli, R.K. Rishitra, O. Fahmey, C.K.S. Lee, M.G. Khairul-Asri. Ятрогенная гипоспадия – редкое, но предотвратимое осложнение с двухэтапной пластикой с использованием слизистой щеки: клиническое наблюдение. *Урология.* 2023;2:115–117

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.2.115-117>

M.F. Mohd Isa^{1,2}, Mohamed Ashraf MD^{1,3}, M.R. Yusof^{1,3,4}, N.G. Faiz^{1,2,3},
Siti Rahmah H I Merican^{2,3}

DOUBLE TO AVOID TROUBLE? AN EXPERIENCE OF DOUBLE MEMOKATH™ 044TW STENTS INSERTION FOR MULTIPLE ANTERIOR URETHRAL STRICTURE IN HOSPITAL UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

¹ Urology unit, Department of Surgery, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia; ²Department of Surgery, Hospital Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia; ³ Hospital Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

⁴ Hospital Pengajar Universiti PUTRA Malaysia, Serdang, Selangor, Malaysia

Corresponding author: Dr Mohamed Ashraf Bin Mohamed Daud – Urology Unit, Department of Surgery, Hospital Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia. e-mail: mashrafmdaud@gmail.com

For the past two decades urethral stenting became more popular for treatment of urethral stricture. However, urethral stents still not widely used in view of good outcome from urethroplasty surgery. The Memokath™ stent is the most popular in this field. It is manufactured from a biocompatible alloy of nickel and titanium. Most of the studies have been limited to single stent insertion, and no studies done for double stents insertion. An 81-year-old man with history of multiple anterior urethral strictures since 2013. He underwent internal urethrotomy in the same year but failed and was on urinary catheter since then. The Memokath™ 044TW was the option due to patient has multiple comorbidities. The micturating cystourethrogram (MCUG) and ascending urethrogram showed multiple anterior urethral strictures. He underwent direct visual internal urethrotomy and two Memokath™ stents inserted in the whole length of urethral. However, one year after procedure, he had recurrent lower urinary tract symptoms and ultimately developed acute urinary retention (AUR). Patient's stents were removed endoscopically. During endoscopic removal, he had encrustation of both stents that causing obstructive symptoms. He is under our follow-up with no recurrent urinary retention or urosepsis with satisfactory uroflowmetry. Stent encrustation is known to be a common late complication of urethral stents. Stent encrustation should be suspected if patient comes with obstructive symptoms. Endoscopic is shown to be the best method to detect the cause of obstructed stent.

Key words: stents; urethral stricture; endoscopic

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Mohd Isa M.F., Mohamed Ashraf MD, Yusof M.R., N.G. Faiz, Merican Siti Rahmah H I. Double to avoid trouble? An experience of double Memokath™ 044tw stents insertion for multiple anterior urethral stricture in hospital Universiti Sains Malaysia. Urologia. 2023;2:118–120

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.118-120>

A gradually progressive subsequent spongiofibrosis in urethral will lead to decrease in the diameter of the lumen that cause the stricture. The classification of urethral stricture can be divided into iatrogenic, idiopathic, traumatic and inflammation [1]. There are a few options for management of urethral stricture. The options are based on the causes, sites and severity of the stricture. Urethral dilatation, internal urethrotomy, urethroplasty and urethral stent placement can be considered as line of management for urethral stricture. However high failure rate has been reported for both internal urethrotomy and urethral dilatation [2]. Urethroplasty can be considered as the best option but due to more invasive and technically complex procedure, some patients are unable to go for surgery. As a temporary treatment for urethral strictures, the insertion of a thermo-expandable stent made of a nickel-titanium alloy also known as Memokath™ has been assessed in several studies [3]. The Memokath™ has a “shape memory” feature which is presented in two crystalline forms: the more pliable form and the more rigid form. When the alloy is cooled to same or less than ten degrees of Celsius, the Memokath™ will transform into pliable form. At body temperature or higher, the rigid form holds the memorized shape of the Memokath™. Most of the Memokath™ studies have been limited to single stent insertion and no studies done for double stents insertion.

Case report

An 81-years-old gentleman presented with recurrent dysuria, incomplete voiding and weak stream for past few years. The symptoms arose after underwent colorectal surgery few years back. He underwent multiple operations since then and the last operation was for internal urethrotomy. Unfortunately, the internal urethrotomy failed and since then he was on urinary catheter. In a few occasions, the urinary catheter was able to be removed but the lower urinary tracts symptoms worsened throughout the years. Subsequently patient developed AUR that required suprapubic catheter (SPC) insertion.

On examination, abdominal wall scars are well healed with no herniation seen. Bilateral kidney not ballotable and bladder not distended. SPC site was clean and no signs of infection seen. There was sedimented urine in urine bag however urine colour appeared clear. There was slit like opening of urethral at the glans penis. No discharge seen from the urethral.

Laboratory investigations including full blood count showed leukocytosis ($13.2 \times 10^9/l$) and presence of leucocytes in urine FEME whereas other biochemistry profiles were within normal limits. Urine cultures reported as *Klebsiella Pneumonia* Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL), hence patient was treated with antibiotic according to sensitivity. The MCUG and ascending urethrogram was done and reported as multifocal short segments alternating narrowing and dilatation of penile urethral with beaded appearance. These



Figure 1. Green arrow shown one of multifocal segments collectively measured 29.01 mm in length with narrowest part measured 2.3 mm in calibre



Figure 2. Orange arrow shown another short segment narrowing at bulb membranous junction measuring 6.96 mm in length and 2.5 mm in caliber

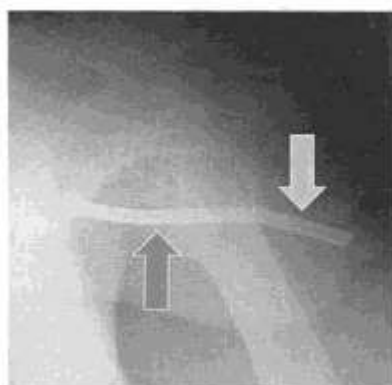


Figure 3. Blue arrow shown proximal and yellow arrow shown distal Memokath™ 044TW. Lateral pelvic x-ray was shoot post procedure

segments collectively measure 29.01 mm in length as narrowest part measures 2.3mm in caliber (Figure 1). There was hair-line short segment narrowing seen at bulbar urethral measuring 0.9cm in length. There was another short segment narrowing at bulb membranous junction measuring 6.96 mm in length and 2.5mm in caliber (Figure 2). No filling defect, contrast leak or fistula seen in this imaging.

Patient underwent direct visual internal urethrotomy (DVIU), Memokath™ stents insertion and formalization of SPC. Intraoperative findings noted prostate is mildly occlusive, trabeculated bladder wall and whole length stricture over anterior urethral. Two Memokath™ 044TW stents were inserted in anterior urethral. The first Memokath™ 044TW measured 7cm in length placed over bulbar urethral and another Memokath™ 044TW measured 4cm in length placed until distal urethral just before meatus. The formalization done using 14 Fr silicone SPC. Lateral pelvic X-ray done with both stents in situ (Figure 3). Post operation he developed urosepsis that required fluid resuscitation and intravenous antibiotics Cefepime. He fully recovered after five days and able to pass urine through urethral, SPC was removed prior to discharge. One year after the operation, patient came again with recurrent lower urinary tract symptoms and developed AUR that required SPC insertion. Flexible cystoscopy was done and noted there was encrustation at the proximal and distal Memokath™ 044TW stents (Figure 4). Both stents were removed and he still able to pass urine from urethral. SPC was removed prior discharge. Uroflowmetry was done three months post removal of the stents with adequate volume as Qmax was 10.5 ml/s and post void residual (PVR) was 30 mls (Figure 5). He is still under our follow up for his urinary symptoms.

The use of Memokath™ was proven effective to maintain urethral patency in patients which are treated with urethrotomy or dilation [4]. As in our case, the patient underwent DVIU prior the Memokath™ 044TW insertion, hence as mentioned by previous studies the urethral patency was able to be maintained and prolonged the life-span of the Memokath™ itself. Wong et al reported patients remained stricture free after Memokath™ removal [5].

There are few adverse effects related to Memokath™ stenting which are stent dislocation, pain or discomfort, stone encrustation, recurrent strictures with the stent in place and also stent migration [6]. We suspected encrustation inside the lumen of Memokath™ 044TW because patient presented with recurrent lower urinary tract symptoms and ultimately developed acute urinary retention that required SPC insertion. In presented case, patient underwent flexible cystoscopy and diagnosis stent encrustation confirmed endoscopically. According to literature, minor calcifications inside the stent could be managed by lithotripsy. This is to avoid the

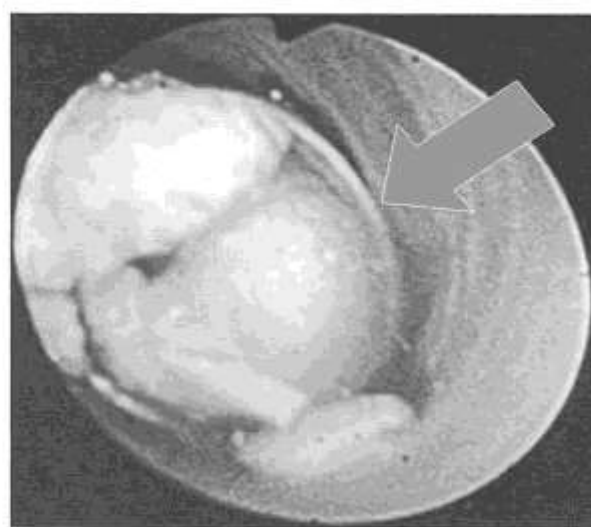


Figure 4. Red arrow shown total blockage of proximal Memokath™ 044TW due to encrustation during flexible cystoscopy examination

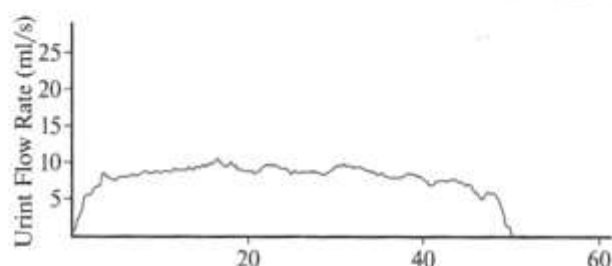


Figure 5. Uroflowmetry three months post removal of the Memokath™ 044TW stents shown adequate volume with Qmax was 10.5 ml/s

need for stent removal and to prevent severe stone obliteration [6]. However, in our case, we opted to remove the Memokath™ 044TW stents in view of both stents were calcified with encrustation and patient is not fit for lithotripsy under general anaesthesia due to multiple comorbidities.

Literature reported only using single Memokath™ stent insertion for urethral stricture management. However, many urologists have

been using double stents as an option in selected cases. We would like to report the use of double Memokath™ stents as an option for urethral stricture in an unfit patient for urethroplasty. The procedure comes with difficulty due to technical reasons. The Memokath™ is costly and using two stents would be more expensive. Despite the cost, the Memokath™ was reported to last a lifetime if no complications arise. Hence, we offered to patient this option.

Despite being an option and patient was symptom free for twelve months, he presented again with recurrent lower urinary tract symptoms and subsequently developed AUR. During investigation we found patient to have encrusted stents, Martov et al reported a patient with encrusted stent post urethroplasty even after 9 years. [7] We removed both stents as the treatment. Subsequently, patient recovered well and did not require reinsertion of Memokath™ stents. Uroflowmetry was done and showed satisfactory result and did not require further intervention. He had neither recurrent urinary retention nor urosepsis after that.

The Memokath™ was reported to last a lifetime but complications may arise. Only few case reports were reported due to limited experiences and numbers. The literatures are sparse and more studies need to be conducted to evaluate the relation of number of stents inserted with the outcomes. Double urethral stents can be an option for urethral stricture in highly selected cases as it may come with complications.

In conclusion, the Memokath™ stents should be used for highly selected patients. The patients who are medically not fit for urethroplasty, the patients who failed multiple surgeries and the patients who refuse for further surgical management should be considered for the Memokath™ stent insertion. Exchange or removal of the stents may be required due to associated complications. More studies on double stents should be conducted for an alternative option compared to single stent insertion.

REFERENCES

- Choi SH, Lee YS, Choi NG, Kim HJ. Initial experience with endoscopic holmium: YAG laser urethrotomy for incomplete urethral stricture. Korean J Urol. 2009;50:246–250.
- Greenwell TJ, Castle C, Andrich DE, MacDonald JT, Nicol DL, Mundy AR. Repeat urethrotomy and dilation for the treatment of urethral stricture are neither clinically effective nor cost-effective. J Urol. 2004;172:275–277.
- Abdallah MM, Selim M, Abdelbakey T. Thermo-expandable metallic urethral stents for managing recurrent bulbar urethral strictures: to use or not? Arab J Urol. 2013;11:85–90.
- Jordan GH, Wessells H, Secrest C, et al. Effect of a temporary thermo-expandable stent on urethral patency after dilation or internal urethrotomy for recurrent bulbar urethral strictures: Results from a 1-year randomized trial. J Urol. 2013;190:130–136.
- Wong E, Tse V, Wong J. Durability of Memokath urethral stent for stabilization of recurrent bulbar urethral strictures—medium-term results. BJU Int. 2014;113 Suppl 2:35–39.
- Barbagli G, Rimondi C, Balò S, et al. Memokath stent failure in recurrent bulbar urethral strictures: Results from an investigative pilot stage 2A study. Urology. 2017;107:246–250.
- Martov AG et al. Thermoexpandable urethral nickel–titanium stent Memokath for managing urethral bulbar stricture after failed urethroplasty. Journal of Endourology Case Reports. 2020;6(3):147–149.

Поступила 21.11.2022

Принята в печать 11.01.2023

Received 21.11.2022

Accepted 11.01.2023

Acknowledgements. The case report was presented for Electronic Poster (E-Poster) in 31st Malaysian Urological Conference 2022.

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

Financing. The work was performed without external funding.

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

ДВОЙНОЙ СТЕНТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ? ОПЫТ УСТАНОВКИ ДВУХ СТЕНТОВ MEMOKATH™ 044TW ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ СТРИКТУРАХ УРЕТРЫ В КЛИНИКЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО УНИВЕРСИТЕТА МАЛАЙЗИИ

M.F. Mohd Isa^{1,2}, Mohamed Ashraf MD^{1,3}, M.R. Yusof^{1,3,4}, Faiz N.G.^{1,2,3}, Siti Rahmah H I Merican^{2,3}

¹Отделение урологии, отдел хирургии, школа медицинских наук, Государственный Исследовательский Университет Малайзии, Кубанг Керан, Келантан, Малайзия; ²Хирургическое отделение, Государственный Исследовательский Университет Малайзии, Кубанг Керан, Келантан, Малайзия; ³Государственный Исследовательский Университет Малайзии, Кубанг Керан, Келантан, Малайзия; ⁴Больница Университета Пенгджар, Серданг, Селангор, Малайзия

Автор для связи: д-р Mohamed Ashraf Bin Mohamed Daud — Отделение урологии, отдел хирургии, школа медицинских наук, Государственный Исследовательский Университет Малайзии, Кубанг Керан, Келантан, Малайзия; e-mail: mashrafmdaud@gmail.com

В течение последних двух десятилетий набирает популярность установка уретрального стента для лечения стриктур уретры. При этом уретральные стенты применяются относительно редко из-за хороших результатов уретропластики. Наиболее популярным стентом является Memokath™, который изготовлен из биосовместимого сплава никеля и титана. В большинстве исследований оценивали установку только одного стента, и ни одна из публикаций не была посвящена двойному стентированию. Мы представляем результаты лечения 81-летнего пациента, который наблюдался с множественными стриктурами уретры с 2013 г. Вначале ему выполнялась внутренняя оптическая уретротомия, которая была неэффективной, в связи с чем ему установили уретральный катетер. Учитывая выраженную сопутствующую патологию, стент Memokath™ 044TW представлялся приемлемым вариантом. При микционной цистоуретрографии и ретроградной уретрографии выявлены множественные стриктуры передней уретры. Далее пациенту проведена внутренняя оптическая уретротомия с установкой двух стентов Memokath™ на всем протяжении уретры. Через 1 год у больного повторно появились симптомы нарушенного мочеиспускания и развилась острая задержка мочи. Стенты были удалены эндоскопически. При осмотре обнаружена сильная инкрустация обоих стентов, которая и была причиной обструктивных симптомов. Пациент находится под наблюдением без рецидива задержки мочи или уросепсиса с удовлетворительными показателями урофлоуметрии. Инкрустация стента является частым отдаленным осложнением уретральных стентов, которое необходимо исключать при появлении обструктивных симптомов. Эндоскопический осмотр представляет собой оптимальный вариант диагностики причины обструкции стента.

Ключевые слова: стенты; стриктура уретры; эндоскопия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Mohd Isa M.F., Mohamed Ashraf MD, Yusof M.R., N.G. Faiz, Merican Siti Rahmah H I. Двойной стент для профилактики осложнений? Опыт установки двух стентов MEMOKATH™ 044TW при множественных стриктурах уретры в клинике Государственного Исследовательского Университета Малайзии. Урология. 2023;2:118–120

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.118-120>

Благодарности.

Материалы представлены в виде электронного постера (E-Poster) на 31-й Урологической конференции в Ма 31st Malaysian Urological Conference 2022.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования.

Работа выполнена без внешнего финансирования.

Соблюдение прав пациента.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию результатов.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Г. Г. Кривобородов¹, И. В. Кузьмин², В. В. Ромих³

АБОБОТУЛОТОКСИН А (ДИСПОРТ®) В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОГЕННОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТИ ДЕТРУЗОРА

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва

Автор для связи: И. В. Кузьмин — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: kuzminigor@mail.ru

Повышение эффективности лечения больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью является важной медико-социальной проблемой. Ее значимость определяется не только большой распространенностью нейрогенных дисфункций нижних мочевыводящих путей, но и высоким риском развития осложнений, среди которых ведущее место занимает нарушение функции почек. Ботулинотерапия рассматривается в качестве второй линии лечения и проводится больным с недостаточной эффективностью, неудовлетворительной переносимостью медикаментозной терапии или наличием противопоказаний к антихолинергической терапии. Ботулинотерапия в отечественной урологии активно применяется более 12 лет. В 2022 г. в Российской Федерации для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора зарегистрирован абоботулотоксин А (Диспорт®). В статье приведен обзор результатов клинических исследований препарата Диспорт®, свидетельствующих о его высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности. Появление в арсенале уролога ботулотоксина, обладающего высоким уровнем эффективности, открывает дополнительные перспективы лечения больных нейроурологического профиля.

Ключевые слова: нейрогенная детрузорная гиперактивность, ботулинотерапия, ботулинический токсин, абоботулотоксин, Диспорт®

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Кузьмин И.В., Ромих В.В. Абоботулотоксин А (Диспорт®) в лечении нейрогенной гиперактивности детрузора. Урология. 2023;2:122–129

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.122-129>

Под нейрогенными дисфункциями нижних мочевыводящих путей (НДМП) понимают расстройства, связанные с накоплением мочи и опорожнением мочевого пузыря, развивающиеся вследствие неврологических заболеваний [1]. Значимость НДМП обусловлена их высокой частотой, существенным ухудшением качества жизни больных, риском развития тяжелых, зачастую жизнеугрожающих осложнений и значительной экономической нагрузкой на систему здравоохранения [2]. Согласно экспертной оценке, в Российской Федерации насчитывается около 910 тыс. пациентов с НДМП, а текущие экономические затраты на их лечение составляют 84,9 млрд руб. [3].

Нейрогенная детрузорная гиперактивность

Одним из наиболее частых уродинамических диагнозов у пациентов с НДМП является нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ), характеризующаяся наличием непроизвольных сокращений детрузора в фазу наполнения [4]. Клинически НДГ проявляется нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря, к симптомам которой относят urgentные позывы на мочеиспускание с urgentным недержанием мочи или без него, обычно в сочетании с учащением дневного и ночного мочеиспускания в отсутствие инфекции мочевыводящих путей или других явных неневрологических заболеваний [4]. Urgentное недержание мочи явля-

ется частым клиническим проявлением НДГ. Результаты опубликованного А. Ruffion и соавт. (2013) мета-анализа свидетельствуют, что недержание мочи, обусловленное НДГ, развивается у более чем половины больных с травмой спинного мозга (52%) и рассеянным склерозом (51%) [5]. Эпидемиологические данные о высокой распространенности указанных заболеваний, достигающей 280–316 и 800 на 1 млн взрослого населения для травмы спинного мозга и рассеянного склероза соответственно [2, 6, 7], свидетельствуют об актуальности данной проблемы.

Симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), и в первую очередь urgentное недержание мочи, крайне отрицательно влияют на качество жизни больных [8]. Установлено, что нейрогенная гиперактивность мочевого пузыря оказывает более выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов, чем идиопатическая форма заболевания [9].

Важнейшим аспектом клинического течения НДМП вообще и НДГ в частности является высокий риск развития осложнений, среди которых наиболее существенное значение имеет нарушение функции верхних мочевыводящих путей. Основную роль в развитии данного осложнения играют повышение внутрипузырного давления, снижение растяжимости стенки мочевого пузыря и уменьшение его емкости [10]. Установлено, что НДГ чаще всего развивает-

ся у пациентов с неврологическими заболеваниями, приводящими к супрасакральным поражениям центральной нервной системы [11]. Так, при спинальной травме НДГ выявляют у 65% пациентов с поражением цервикального отдела, у 78% — торакального отдела и у 49% — поясничного отдела спинного мозга [12]. Частота выявления НДГ у пациентов с рассеянным склерозом составляет 65%, болезнью Паркинсона — от 45 до 93%, множественной системной атрофией — 35–56% [12, 13]. При сочетании НДГ и детрузорно-сфинктерной диссинергии, развивающихся у больных с супрасакральными спинальными поражениями, отмечается наиболее высокое внутрипузырное давление и, соответственно, наибольший риск развития осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей.

Фармакотерапия нейрогенной детрузорной гиперактивности

При лечении всех НДНМП, включая НДГ, основными задачами являются защита верхних и восстановление функции нижних мочевыводящих путей, обеспечение удержания мочи или обеспечения контроля над недержанием мочи, что в конечном итоге должно вести к улучшению качества жизни больных [1, 14]. Обеспечение сохранности функции почек рассматривается как приоритетная цель при планировании лечебных мероприятий у больных с НДНМП. Ведущее значение при этом придается удержанию величины детрузорного давления в безопасных пределах как в фазу наполнения, так и в фазу опорожнения цикла мочеиспускания. В качестве независимых факторов риска поражения верхних мочевыводящих путей у неврологических больных рассматривают высокое максимальное детрузорное давление в фазу опорожнения (>80 см H_2O у мужчин и >60 см H_2O у женщин), высокое детрузорное давление в точке утечки мочи (>40 см H_2O), низкую растяжимость мочевого пузыря (<20 мл/см H_2O), уменьшение максимальной цистометрической емкости (<200 мл) и увеличение объема остаточной мочи (>100 мл или более 30% от функциональной емкости мочевого пузыря) [15, 16].

Антихолинергическая терапия является первой линией лечения больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью [17–19]. Используемые лекарственные препараты препятствуют активации М-холинорецепторов нейромедиатором ацетилхолином, а основными целями их назначения являются снижение сократительной активности детрузора и повышение функциональной емкости мочевого пузыря [17, 20, 21]. В мочевом пузыре находятся два субтипа М-холинорецепторов — М2- и М3-, причем плотность М2-рецепторов существенно, примерно в 4 раза, больше, чем М3-рецепторов [22]. У здоровых и пациентов с идиопатическими дисфункциями мочевыводящих путей сокращения миоцитов детрузора обеспечиваются за счет активации М3-холинорецепторов. Однако при НДНМП наблюдается увеличение плотности и, что наиболее важно, изменение функции М2-холинорецепторами [23]. Вследствие повышения олинорецепторов, которые начинают уже непосредственно участвовать в обеспечении сокращений детрузора наряду с М3-холинорецепторами [23]. Вследствие повышения количества участвующих в сокращении детрузора мускариновых рецепторов назначение антихолинергических препаратов в стандартных дозах больным с НДГ зачастую оказывается неэффективным. В связи с этим таким пациентам рекомендуют принимать М-холиноблокаторы в более высоких дозах, а также назначают комбинацию двух лекарственных средств с антимукариновой активностью [14, 24]. Это обстоятельство предопределяет высокую частоту и тяжесть негативных проявлений при назна-

чении антихолинергической терапии пациентам с НДГ. Особенно значимым для больных неврологического профиля является способность большинства антимукариновых препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать побочные действия со стороны ЦНС: когнитивные нарушения, ухудшение памяти, сонливость, спутанность сознания, эмоциональную лабильность [25, 26]. Недостаточная эффективность антихолинергической терапии в обычных дозах и высокая частота и тяжесть побочных эффектов при их повышении определяют относительно низкую приверженность лечению больных с НДГ по сравнению с пациентами с идиопатической детрузорной гиперактивностью. Так, в ретроспективном исследовании А. Manack и соавт. (2011), изучавших истории болезни 26 922 пациентов с НДНМП, установлено, что 38% больных отказались от антихолинергической терапии в течение первого года лечения [27].

У неврологических пациентов часто обнаруживают сочетание НДГ и детрузорно-сфинктерной диссинергии. В этих случаях наряду с высоким внутрипузырным давлением обычно также выявляют большое количество остаточной мочи, что крайне неблагоприятно влияет на состояние верхних мочевыводящих путей. Для снижения внутрипузырного давления и обеспечения опорожнения мочевого пузыря таким пациентам наряду с назначением антихолинергических препаратов проводят периодическую катетеризацию мочевого пузыря, как правило, с частотой 4–6 раз в сутки [28].

В ряде публикаций указывается на эффективность назначения больным с НДГ селективных агонистов β_2 -адренорецепторов [29]. Однако препараты этой группы пока не включены в клинические рекомендации по лечению НДНМП, что связано главным образом с недостаточным количеством клинических исследований, особенно носящих долгосрочный характер.

В случаях неэффективности пероральной медикаментозной терапии НДГ ее относят к категории рефрактерной (резистентной). На сегодняшний день отсутствуют четкие критерии рефрактерности НДГ. При этом необходимо учитывать, что в отличие от идиопатической гиперактивности детрузора, при которой можно длительное время искать оптимальные схемы назначения антихолинергических препаратов и ориентироваться на клинические проявления заболевания, у больных с НДГ более важны уродинамические критерии, а именно величина внутрипузырного давления. В качестве рефрактерных необходимо рассматривать НДГ в тех случаях, когда на фоне приема М-холиноблокаторов не происходит нормализации внутрипузырного давления [14]. В связи с тем что больные с НДГ имеют высокое детрузорное давление в фазу наполнения и значительный риск поражения верхних мочевыводящих путей, выявление рефрактерных форм НДГ и переход к следующей линии лечения, ботулинотерапии, должны осуществляться значительно быстрее, чем при идиопатической форме заболевания [1, 14].

Ботулинотерапия: общие принципы и применение в урологии

Показаниями к проведению ботулинотерапии больным с НДГ являются недостаточная эффективность и/или неудовлетворительная переносимость антихолинергических препаратов, а также наличие противопоказаний к их назначению [1, 14]. Несмотря на название, ботулинотерапия относится к малоинвазивным хирургическим методам лечения и заключается в выполнении инъекций ботулинического токсина (ботулотоксина) в стенку мочевого пузы-

ря. Ботулинический токсин является нейротоксином белковой природы, вырабатываемым грамположительными спорообразующими анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*. Ботулотоксин относится к самым сильным нейротоксинам живой природы: биологическую активность проявляет уже 1 нг (10⁻⁹ г) данной субстанции [30]. В зависимости от антигенных свойств выделяют 7 вариантов (серотипов) ботулинического токсина, обозначаемых литерами А, В, С, D, Е, F и G. Наибольшее распространение в медицине получило применение ботулинического токсина типа А (БТА). Последний представляет собой белок с молекулярной массой около 150 кДа, состоящий из двух субкомпонентов — легкой (50 кДа) и тяжелой (100 кДа) цепей, соединенных дисульфидной и нековалентными связями [31]. В основе нейротоксического действия БТА лежит его способность расщеплять мембранный белок SNAP-25 (synaptosomal-associated protein), который участвует в обеспечении соединения синаптической везикулы с пресинаптической мембраной холинергического нейрона. Расщепление SNAP-25 блокирует высвобождение нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель и приводит к стойкой хемоденервации мышечных волокон. При введении БТА в детрузор происходит торможение его сократительной активности [32].

Ботулинотерапия с успехом применяется во многих областях медицины с начала 1990-х гг. Особенно широкое распространение она получила в неврологии (различные формы спастичности, цервикальная дистония, блефароспазм и др.) и косметологии. Первое сообщение об использовании ботулинотерапии в урологии относится к 1988 г., когда D. Dykstra и соавт. опубликовали результаты успешного применения БТА у больных с детрузорно-сфинктерной диссинергией [33]. В 2000 г. В. Schurch и соавт. впервые с положительными результатами использовали БТА у больных с НДГ [34]. Проведенные впоследствии многоцентровые клинические исследования подтвердили эффективность ботулинотерапии у пациентов с нейрогенной и идиопатической детрузорной гиперактивностью, гиперактивным мочевым пузырем и ургентным недержанием мочи [35, 36], что позволило включить ее в отечественные и зарубежные клинические рекомендации в качестве второй линии лечения при неэффективности или невозможности проведения пероральной фармакотерапии [1, 14]. В настоящее время ботулинотерапия используется в клинической практике для лечения идиопатической и нейрогенной гиперактивности детрузора [37–39]. В Российской Федерации ботулинотерапия в урологии активно применяется более 12 лет. Накопленный опыт позволяет утверждать, что при проведении ботулинотерапии в течение длительного периода уровень ее эффективности не снижается, а переносимость лечения не ухудшается [40]. Как в нашей стране, так и за рубежом проводится изучение эффективности длительной ботулинотерапии, а также накапливается опыт ее применения при таких урологических заболеваниях, как детрузорно-сфинктерная диссинергия [41], синдром хронической тазовой боли/интерстициальный цистит [42, 43], доброкачественная гиперплазия предстательной железы [44], эректильная дисфункция [45].

Абоботулотоксин (Диспорт®) в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности

Для лечения урологических заболеваний применяют два варианта БТА, известных под непатентованными международными названиями «абоботулотоксин» и «онаботулотоксин». Субтипы БТА различаются главным образом белка-

ми, окружающими активную субстанцию — собственно сам нейротоксин. В естественных условиях БТА синтезируется в виде протеинсодержащего комплекса, который имеет в своем составе активную часть — ботулинический нейротоксин (активный нейротоксин), молекулярная масса которого составляет 150 кДа, и специальные нетоксиновые протеины (NAPs) с молекулярной массой от 350 до 750 кДа в зависимости от конкретного производителя препарата БТА. В состав препаратов БТА также входят вспомогательные вещества, выполняющие роль стабилизаторов. При попадании молекулы БТА в физиологические условия (рН=7,4, при растворении физиологическим раствором во флаконе) происходит диссоциация нейротоксинового комплекса, в результате которой отделяются активная часть молекулы (активный нейротоксин, молекулярная масса которого 150 кДа) и комплексообразующие нетоксиновые протеины (NAPs) [46].

Длительное время единственным БТА, разрешенным к применению для лечения урологических заболеваний, был онаботулотоксин. В 2011 г. он был одобрен FDA в США для лечения ургентного недержания мочи вследствие гиперактивности детрузора, а впоследствии национальными регуляторными инстанциями во многих других странах, в том числе и в Российской Федерации.

Другой препарат БТА, абоботулотоксин А (абобТА), выпускающийся под торговым названием Диспорт® (Ипсен, Франция), впервые был зарегистрирован в 1990 г. в Великобритании для лечения блефароспазма и гемифациального спазма. С тех пор применение препарата Диспорт® было одобрено более чем в 90 странах по целому ряду других показаний (фокальной спастичности у взрослых и детей, цервикальной дистонии, гипергидроза подмышечной области), а его эффективность и безопасность были доказаны в многочисленных клинических исследованиях. Урологическим показанием к применению абобТА является НДГ. Проводимые в течение длительного времени исследования продемонстрировали высокий уровень клинической эффективности и оптимальный профиль безопасности внутридетрузорных инъекций абобТА в дозах от 500 Ед до 1000 Ед у данной категории больных [47–51]. При использовании абобТА отмечалась положительная динамика симптоматики НДГ и значимое повышение качества жизни больных. Наряду с клинической эффективностью отмечено достоверное улучшение уродинамических показателей, в том числе снижение максимального детрузорного давления и повышение максимальной цистометрической емкости (см. таблицу).

В 2018 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования F. Bottet и соавт. [53], в котором изучали эффективность внутридетрузорных инъекций абобТА у 57 пациентов с НДГ, у которых ранее проводившееся лечение с использованием онаБТА оказалось неэффективным. Авторы отметили достоверное снижение количества эпизодов недержания мочи в сутки у 52,6% больных и увеличение максимальной цистометрической емкости на 41,2 мл при среднем снижении максимального детрузорного давления на 8,1 см H₂O и сделали вывод о том, что большинство пациентов с НДГ, не восприимчивых к онаБТА, получают пользу от последующих внутридетрузорных инъекций абобТА.

Результаты приведенных выше исследований свидетельствуют о высоком уровне эффективности и хорошей переносимости внутридетрузорных инъекций абобТА у больных с НДГ, однако количество участвовавших в них больных было относительно невелико. Первой по-настоя-

Регистрация показания нейрогенная гиперактивность детрузора (НГД)



Инъекции препарата Диспорт® способствуют длительному снижению внутридетрузорного давления, уменьшению числа непроизвольных сокращений детрузора до 48-й недели и улучшению большинства уродинамических параметров¹⁻¹⁵

Диспорт®
БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А-ГЕМАГГЛЮТИНИН КОМПЛЕКС

Teach&Touch

Гибкий подход, благодаря двум дозировкам препарата Диспорт® (600 ЕД и 800 ЕД)¹

Подробнее



ipсен.to/ND0

1. Подготовка



Начать профилактическую антибиотикотерапию в соответствии с клиническими рекомендациями¹

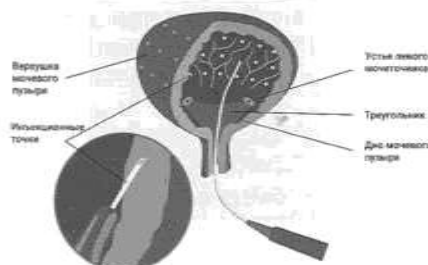


Необходимо приостановить антикоагулянтную терапию не менее чем за 3 дня до применения препарата Диспорт®

2. Лечение¹

Доза Диспорт®

600 ЕД 30 инъекционную сессию
ИЛИ
800 ЕД 30 инъекционную сессию, в случае тяжелого течения заболевания¹



Введение препарата Диспорт® с помощью цистоскопа

- > 30 точек инъекции, необходимо равномерно распределить препарат по всей поверхности детрузора
- > 0,5 мл препарата Диспорт® на инъекционную точку
- > глубина введения 2 мм
- > избегайте введения в треугольник

Перед проведением инъекции, в мочевой пузырь следует ввести достаточное количество физиологического раствора для достижения адекватной визуализации. В конце следует ввести примерно 0,5 мл стерильного раствора.

3. После основного лечения



Следует вывести раствор NaCl 0,9 %, используемый для визуализации (после введения всех 30 интратрузорных инъекций)



Начало эффекта отмечается в течение первых 2 недель



Пациент должен находиться под наблюдением в течение, как минимум, 30 минут после инъекций

Следует рассмотреть возможность повторных инъекций после уменьшения эффекта, но не ранее чем через 12 недель

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диспорт®. ipсен.to/DYSPI 2. Kennelly M, et al. Eur Urol. 2022;S0302-2838 (22)01680-3. 3. Denys P et al. CONTENT1 & 2 analysis by etiology. Manuscript submitted and not yet published, as of the 14th of April 2022. 4. Esquenazi A, et al. Front Neurol. 2020;11:576117. 5. Turner-Stokes L, et al. J Rehabil Med. 2021;53:jrm00157. 6. Gracies J, et al. J Neurol Phys Ther. 2021;45:203-13. 7. Gracies J, et al. Lancet Neurol. 2015;14:992-1001. 8. Gracies J, et al. Muscle Nerve. 2018;57:245-54. 9. Gracies J, et al. Neurology. 2017;89:2245-53. 10. Dysport® Prescribing Information. 11. Truong D, et al. Mov Disord. 2005; 20:783-91. 12. Truong D, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16:316-23. 13. Delgado M, et al. Dev Med Child Neurol. 2021;63:592-600. 14. Tilton A, et al. J Child Neurol. 2017;32:482-7. 15. Delgado M, et al. J Child Neurol. 2017;32: 1058-64.

Информация по лекарственному препарату представлена специалистам здравоохранения в соответствии с подпунктом 4 пунктов 1 и 2 статьи 74 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», чтобы предоставить пациентам информацию об эквивалентных лекарственных препаратах (на основании материалов специалистов здравоохранения или материалов, предоставляемых специалистами здравоохранения пациентам).

Контактная информация:

Служба медицинской поддержки по препаратам компании «Ипсен» (в рамках инструкции по применению): Электронная почта: medical.information.russia.cis@ipсен.com; телефон: +7 800 700-40-25

Контакты для сообщений о нежелательных явлениях/реакциях и/или особых ситуациях:

Электронная почта: pharmacosvigilance.russia.cis@ipсен.com; телефон: +7 495 258-54-00

Контакты для сообщений о претензиях по качеству продуктов:

Электронная почта: qualitycomplaints.russia.cis@ipсен.com; телефон: +7 495 258-54-00

ООО «Ипсен», 109147, г. Москва, внутригородская территория (антуригородское муниципальное образование) города федерального значения муниципальный округ Таганский, Таганская ул., д. 17-23, этаж 2, помещение I, комнаты 16, 18, 18А, 18Б, 18В, 18Г, 19-27, 30-36, 36А, 38, 39А, 39Б, 39В.

+7 495 258-54-00, факс +7 495 258-54-01, сайт www.ipсен.ru

DYSNE-RU-001121 - 20032023

На правах рекламы

Т а б л и ц а

Динамика уродинамических показателей при использовании абоботулоксина А (Диспорта®) в лечении больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью

Исследование	Число пациентов	Доза АбоБТА	Среднее изменение максимальной цистометрической емкости к 4–6-й неделе после инъекции, мл	Среднее изменение максимального детрузорного давления к 4–6-й неделе после инъекции, смН ₂ О
Ruffion A. и соавт. (2006) [47]	45	500 U 1000 U	+192 +213	-12 -29
Ehren I. и соавт. (2007) [48]	31	500 U	+180	-52
Grise P. и соавт. (2010) [49]	77	500 U 750 U	+192 +243	-
Denys P. и соавт. (2017) [50]	42	750 U 15 инъекций 750 U 30 инъекций	+162 +196	-39 -29
Kennelly M. и соавт. (2022) [52]	485	Плацебо 600 ЕД 800 ЕД	-4 +164 +175	-4 -33 -35

шему масштабной программой изучения применения абобТА у пациентов с НДГ стала серия из двух идентичных по дизайну двойных слепых мультицентровых рандомизированных клинических исследований III фазы CONTENT1 и CONTENT2, в которых приняли участие 485 больных в 131 центре во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации [52]. В исследование включали пациентов с ургентным недержанием мочи вследствие НДГ на фоне спинальной травмы (70% больных) при уровне поражения <T1 или рассеянного склероза (30% больных), выполняющих периодическую самокатетеризацию мочевого пузыря. Исследование состояло из двух этапов. На первом из них в зависимости от результатов рандомизации пациентам выполняли внутридетрузорные инъекции абобТА в дозе 600 ЕД (162 пациента), абобТА в дозе 800 ЕД (161 пациент) или плацебо (162 пациента). На втором этапе проводили повторные инъекции абобТА 600 ЕД или 800 ЕД через 12 и более нед. после исходного лечения уже без плацебо контроля. Повторное лечение проводили, если количество эпизодов ургентного недержания мочи сокращалось менее чем на 30% от исходного уровня.

Улучшение клинических и уродинамических показателей было отмечено уже через 2 нед. после выполнения внутридетрузорных инъекций. К 6-й неделе после их проведения у пациентов из групп абобТА 600 ЕД и 800 ЕД наблюдали достоверное по сравнению с плацебо снижение частоты эпизодов недержания мочи в неделю (-22,7 и -23,6 для 600 ЕД и 800 ЕД соответственно, для плацебо -12,7). Полностью исчезло ургентное недержание мочи у 36% больных в группе абобТА 600 ЕД, у 29% в группе абобТА 800 ЕД и только у 3% больных в группе плацебо ($p < 0,001$). У пациентов обеих групп абобТА выявили достоверное по сравнению с плацебо увеличение среднего объема мочеиспускания и средней суммы баллов по опроснику I-QOL, повышение максимальной цистометрической емкости, снижение максимального детрузорного давления в фазе наполнения, повышение объема наполнения мочевого пузыря к моменту появления первого непроизвольного сокращения детрузора. Если исходно непроизвольные сокращения детрузора (НСД) при уродинамическом исследовании выявляли у всех больных, то к 6-й неделе после проведения внутридетрузорных инъекций их не обнаружили у 44% больных в группе абобТА 600 ЕД, у 55% больных – в группе абобТА 800 ЕД и только у 7% больных –

в группе плацебо. Независимо от дозы абобТА более 40% пациентов не требовалось повторного лечения по крайней мере в течение 48 нед. после внутридетрузорных инъекций на первом этапе исследования.

Переносимость лечения была удовлетворительной у пациентов всех трех групп и достоверно не различалась в зависимости от проводимого лечения. Наиболее частым негативным проявлением была симптоматическая инфекция нижних мочевыводящих путей, причем достоверных различий в частоте ее возникновения в зависимости от вида лечения обнаружено не было. В течение 12 нед. после первого курса инъекций данное негативное проявление отмечали у 14% больных в группе абобТА 600 ЕД, 15% больных – в группе абобТА 800 ЕД и 17% больных – в группе плацебо.

Проведенный дополнительный анализ результатов клинических исследований CONTENT1 и CONTENT2 показал, что эффективность абобТА одинаково высока у пациентов с НДГ независимо от лежащего в его основе неврологического заболевания [54]. При этом было отмечено, что среднее время до повторной инъекции было несколько большим у пациентов с рассеянным склерозом, у которых также наблюдался более выраженный дозозависимый эффект абобТА по сравнению с больными с повреждением спинного мозга.

F. Cruz и соавт. (2023) [55] опубликовали результаты систематического анализа и непрямого сравнения эффективности и безопасности абобТА и оноботулоксина-А (онобТА) у больных рефрактерным НДГ вследствие рассеянного склероза и спинальной травмы. Авторы изучили результаты описанных выше исследований CONTENT1 и CONTENT2 и четырех рандомизированных клинических исследований онобТА, в которых участвовали 1306 пациентов с НДГ. Авторы отметили, что через 12 и 24 нед. после проведенного лечения у больных, которым вводили абобТА в дозе 800 ЕД, отмечалось более выраженное снижение частоты ургентного недержания мочи по сравнению с пациентами, которым вводили онобТА в дозе 200 ЕД. В ряде исследований показана эффективность применения абобТА при идиопатической гиперактивности детрузора [56] и детрузорно-сфинктерной диссинергии [57].

В 2022 г. в Российской Федерации было зарегистрировано первое урологическое показание к применению абобТА

(Диспорт®) – недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевого пузырь) в результате повреждения спинного мозга (травматического или нетравматического характера) или рассеянного склероза, которым выполняется периодическая чистая катетеризация мочевого пузыря. Согласно инструкции на препарат доза Диспорта® для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности составляет 600 ЕД (два флакона по 300 ЕД) или 800 ЕД (один флакон 300 ЕД и один флакон 500 ЕД), а вводить рекомендуется внутриметрически в 30 точек. Использование аботА для лечения НДГ включено в отечественные клинические рекомендации по лечению нейрогенных дисфункций нижних мочевыводящих путей [1].

Особый интерес представляют работы, посвященные анализу расчета содержания активного нейротоксина в разных препаратах БТА и оценке его потенциального влияния на длительность клинического эффекта терапии. В рамках исследования М. Field и соавт. (2018) был произведен расчет количества активного нейротоксина в каждом продукте БТА – аботА (Диспорт®) и онаБТА (Ботокс®). Согласно проведенному тесту получены следующие результаты: количество активного нейротоксина во флаконе препарата Диспорт® 500 ЕД составляет 2,69 нг, во флаконе препарата Ботокс® 100 ЕД – 0,9 нг. Стоит отметить, что единицы действия препаратов являются специфическими и не могут сравниваться с таковыми других препаратов, содержащих ботулинический токсин, что исключает прямое сравнение. Вместе с тем значения, полученные из анализа расчета содержания активного нейротоксина, строение которого одинаково для всех препаратов БТА, в максимально одобренной дозе, согласно инструкции, позволяют допустить прямого сравнения препаратов БТА [58]. Следовательно, в пересчете содержания активного нейротоксина на максимально одобренную дозу препаратов для лечения НДГ можно определить различие в количестве активного нейротоксина. Так, в препарате Диспорт® его содержание составляет 4,3 нг, в Ботоксе® – 1,8 нг. Достижение продолжительного контроля симптомов может быть обусловлено более высоким уровнем содержания активного нейротоксина в максимально разрешенной дозе препарата Диспорт® по сравнению с другими БТА [58–60].

Повышение эффективности лечения больных с НДМ является не только важной урологической, но и значимой медико-социальной проблемой. Поиск новых подходов к ее решению является актуальной задачей современной медицины. В связи с этим внедрение в клиническую практику ботулинотерапии открыло новую эру в лечении дисфункций мочевого пузыря, а появление в арсенале уролога лекарственного препарата Диспорт® (аботулотоксин) открывает дополнительные возможности в лечении НДГ. Инъекции препарата Диспорт® способствуют длительному, до 48 нед., снижению внутриметрического давления, устранению непроизвольных сокращений детрузора и улучшению большинства уродинамических параметров. Результаты проведенных клинических исследований показали высокий уровень эффективности и хорошую переносимость Диспорта®, что позволяет рекомендовать его к широкому применению при лечении больных с НДГ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2 [Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2].

2. Panicker J.N., Fowler C.J., Kessler T.M. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):720–732. Doi: 10.1016/S1473-4422(15)00070-8.
3. Касян Г.Р., Древал Р.О., Кривобородов Г.Г., Гаджиева З.К., Салюков Р.В., Строганов Р.В., Шипицын В.В. Социально-экономические аспекты нейрогенных дисфункций в урологии. *Урология.* 2020;5:127–132. Russian [Kasyan G.R., Dreval R.O., Krivoborodov G.G., Gadzhieva Z.K., Salyukov R.V., Stroganov R.V., Shipitsyn V.V. Socio-economic aspects of neurogenic dysfunctions in urology. *Urologia.* 2020;5:127–132]. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.5.127-132>.
4. Gajewski J.B., Schurch B., Hamid R., Averbeck M., Sakakibara R., Agró E.F., Dickinson T., Payne C.K., Drake M.J., Haylen B.T. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). *Neurourol Urodyn.* 2018;37(3):1152–1161. Doi: 10.1002/nau.23397.
5. Ruffion A., Castro-Diaz D., Patel H., Khalaf K., Onyenwenyi A., Globe D., Lereun C., Teneishvili M., Edwards M. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology.* 2013;41(3–4):146–155. Doi: 10.1159/000353274.
6. Lee B.B., Cripps R.A., Fitzharris M., Wing P.C. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord.* 2014;52(2):110–116. Doi: 10.1038/sc.2012.158.
7. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., Журавлев В.Н. Эпидемиология нейрогенных нарушений мочеиспускания. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;3:25–33. Russian [Filippova E.S., Bazhenov I.V., Zyryanov A.V., Zhuravlev V.N. The epidemiology of neurogenic urination disorders. *Experimental and Clinical Urology* 2020;3:25–33]. Doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-25-33.
8. Ал-Шукри С.Х., Кузьмин Н.В. Качество жизни больных с гиперактивностью мочевого пузыря. Урологические ведомости. 2011;1(1):21–26. Russian [Al-Shukri S.H., Kuzmin N.V. Quality of life in patients with overactive bladder. *Urologicheskie vedomosti.* 2011;1(1):21–26].
9. Quarto G., Autorino R., Gallo A., De Sio M., D'Armiento M., Perdonà S., Damiano R. Quality of life in women with multiple sclerosis and overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007;18(2):189–194. Doi: 10.1007/s00192-006-0131-9.
10. Baron M., Grise P., Cornu J.N. How botulinum toxin in neurogenic detrusor overactivity can reduce upper urinary tract damage? *World J Nephrol* 2016; 5(2):195–203. Doi: 10.5527/wjn.v5.i2.195.
11. Haab F. Chapter 1. The conditions of neurogenic detrusor overactivity and overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2014;33 Suppl 3:S2–5. Doi: 10.1002/nau.22636.
12. Mehnert U., Chartier-Kastler E., de Wachter S., van Kerrebroek P., van Koeveeringe G. The Management of Urine Storage Dysfunction in the Neurological Patient. *SN Compr. Clin. Med.* 2019;1(1): 160–182 (2019). Doi: 10.1007/s42399-018-0005-8.
13. de Sèze M., Ruffion A., Denys P., Joseph P.A., Perrouin-Verbe B. GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007;13(7):915–928. Doi: 10.1177/1352458506075651.
14. Neuro-Urology/Blok B., Castro-Diaz D., Del Popolo G. et al. Guideline of European Urological Association. 2022. <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology>. Дата доступа 01.02.2023.
15. Averbeck M.A., Madersbacher H. Follow-up of the neuro-urological patient: a systematic review. *BJU Int.* 2015;115 Suppl 6:39–46. Doi: 10.1111/bju.13084.
16. Kavanagh A., Baverstock R., Campeau L., Carlson K., Cox A., Hickling D., Nadeau G., Stothers L., Welk B. Canadian Urological Association guideline: Diagnosis, management, and surveillance of neurogenic lower urinary tract dysfunction - Full text. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(6):E157–E176. Doi: 10.5489/cuaj.5912.
17. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ширин Д.А. Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению. Медицинский совет. 2021;4:121–126. Russian [Krivoborodov G.G., Tur E.I., Shirin D.A. Hyperactive bladder the concept of disease and paradigms in the treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;4:121–126]. Doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126.
18. Ромых В.В., Захарченко А.В., Кукушкина Л.Ю., и др. Современные представления о гиперактивном мочевом пузыре у женщин. Стратегия выбора лекарственной терапии. Акушерство и гинекология. 2021;8:183–191. Russian [Romikh V.V., Zakharchenko A.V., Kukushkina L.Yu., et al. Current concepts of the overactive bladder in women. Strategy for choosing drug therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2021;8:183–191]. Doi: 10.18565/aig.2021.8.183-191.
19. Кулчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Гиперактивный мочевой пузырь у сложного пациента: какой препарат выбрать? *Урология.* 2021;1:120–125. Russian [Kulchavenya E.V., Kholtochin D.P. Overactive bladder in a

- complicated patient: which drug to choose? *Urologia*. 2021;(1):120–125. Doi: 10.18565/urology.2021.1.120-125.
20. Madersbacher H., Mürtz G., Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord*. 2013;51(6):432–441. doi: 10.1038/sc.2013.19.
 21. Кузьмин И.В., Кузьмина С.В. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: практические аспекты. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(5):273–279. Russian [Kuzmin I.V., Kuzmina S.V. Anticholinergic therapy of an overactive bladder: clinical practice aspects. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(5):273–279]. Doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279
 22. Hegde S.S. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol*. 2006;147(Suppl 2):S80–87. doi:10.1038/sj.bjp.0706560
 23. Pontari M.A., Braverman A.S., Ruggieri M.R. Sr. The M2 muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(5):R874–880. Doi:10.1152/ajpregu.00391.2003.
 24. Nardulli R., Losavio E., Ranieri M., Fiore P., Megna G., Bellomo R.G., Cristella G., Megna M. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(1 Suppl):35S–41S. Doi: 10.1177/03946320120250s106.
 25. Chancellor M., Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(2):167–174. Doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00248.x.
 26. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: геронтологические аспекты. *Клиническая геронтология*. 2021;27(11–12):21–34. Russian [Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N. Anticholinergic bladder therapy: geriatric aspects. *Clin Gerontol*. 2021; 27(11–12):21–34]. Doi: 10.26347/1607-2499202111-12021-034.
 27. Manack A., Molsko S.P., Haag-Molkenteller C., Dmochowski R.R., Goehring E.L. Jr, Nguyen-Khoa B.A., Jones J.K. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurol Urodyn*. 2011;30(3):395–401. Doi: 10.1002/nau.21003.
 28. Biardeau X., Corcos J. Intermittent catheterization in neurologic patients: Update on genitourinary tract infection and urethral trauma. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(2):125–129. Doi: 10.1016/j.rehab.2016.02.006.
 29. Zhang D., Sun F., Yao H., Bao X., Wang D., Cui Y., Wu J. The Efficacy and Safety of Mirabegron for the Treatment of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:756582. Doi: 10.3389/fphar.2021.756582.
 30. Whitcup S.M. The History of Botulinum Toxins in Medicine: A Thousand Year Journey. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;263:3–10. Doi: 10.1007/164_2019_271.
 31. Choudhury S., Baker M.R., Chatterjee S., Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and New Products in Development. *Toxins (Basel)*. 2021;13(1):58. Doi: 10.3390/toxins13010058.
 32. Dan Spinu A., Gabriel Bratu O., Cristina Diaconu C., Maria Alexandra Stanescu A., Bungau S., Fratila O., Bohiltea R., Liviu Dorel Mischianu D. Botulinum toxin in low urinary tract disorders – over 30 years of practice (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(1):117–120. Doi: 10.3892/etm.2020.8664.
 33. Dykstra D.D., Sidi A.A., Scott A.B., Pagel J.M., Goldish G.D. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1988;139(5):919–922. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42717-0
 34. Schurch B., Stöhrer M., Kramer G., Schmid D.M., Gaul G., Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*. 2000;164(3 Pt 1):692–697. Doi: 10.1097/00005392-200009010-00018.
 35. Nitti V.W., Dmochowski R., Herschorn S., Sand P., Thompson C., Nardo C., Yan X., Haag-Molkenteller C. EMBARK Study Group. Onabotulinumtoxin A for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013;189(6):2186–2193. Doi: 10.1016/j.juro.2012.12.022.
 36. Cruz F., Herschorn S., Aliotta P., Brin M., Thompson C., Lam W., Daniell G., Heesakkers J., Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2011;60(4):742–750. Doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.002.
 37. Кривобородов Г.Г., Васильев А.В., Шумило Д.В., и др. Внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина типа А у больных с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология*. 2010;3:36–40. Russian [Krivoborodov G.G., Vasiliev A.V., Shumilo D.V., et al. Botulinum toxin type A in patients with overactive bladder. *Urologia*. 2010;(3):36–40].
 38. Архиреев А.С., Ромих В.В., Пантелеев В.В., и др. Эффективность лечения больных нейрогенной и идиопатической детрузорной гиперактивностью в зависимости от дозы ботулинического токсина типа А. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017;3:98–103. Russian [Arkhireev A.S., Romikh V.V., Panteleyev V.V., et al. The efficacy of therapy in patients with neurogenic and idiopathic detrusor hyperactivity depending on the dose of botulinum toxin type A. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;(3):98–103].
 39. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., и др. Оценка клинической эффективности внутривезикулярных инъекций ботулинического токсина типа А в дозе 100 ЕД у пациентов с рассеянным склерозом с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. *Урологические ведомости*. 2020;10(1):25–32. Russian [Filippova E.S., Bazhenov I.V., Zyryanov A.V., et al. Clinical effectiveness of intradetrusor injections of botulinum toxin type A in dose 100 units in multiple sclerosis patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2020;10(1):25–32]. Doi: 10.17816/uroved10125-32.
 40. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Амдий Р.Э., Улитко Т.В., Аль-Шукри С.Х. Длительная ботулинотерапия гиперактивного мочевого пузыря: мифы и реальность. *Урологические ведомости*. 2022;12(1):71–84. Russian [Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Amdiy R.E., Ulitko T.V., Al-Shukri S.K. Long-term botulinum therapy for overactive bladder: myths and reality // *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2022;12(1):71–84]. Doi: 10.17816/uroved104335.
 41. Goel S., Pierce H., Pain K., Christos P., Dmochowski R., Chughtai B. Use of Botulinum Toxin A (BoNT-A) in Detrusor External Sphincter Dyssynergia (DESD): A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2020;140:7–13. Doi: 10.1016/j.urology.2020.03.007.
 42. Lee C.L., Kuo H.C. Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Intravesical Onabotulinumtoxin A Injections Plus Hydrodistention in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Toxins (Basel)*. 2015;7(10):4283–4293. Doi: 10.3390/toxins7104283.
 43. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Ботулинический токсин типа А в лечении синдрома болезненного мочевого пузыря у женщин: первые результаты. *Урологические ведомости*. 2018;8(2):5–10. Russian [Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Ignashov Yu.A. Botulinum toxin type A in the treatment of bladder pain syndrome in women: initial results. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):5–10]. Doi: 10.17816/uroved825-10.
 44. Arnouk R., Suzuki Bellucci C.H., Benatui Stull R., de Bessa J Jr, Malave C.A., Mendes Gomes C. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: randomized study comparing two doses. *Scientific World Journal*. 2012;2012:463574. Doi: 10.1100/2012/463574.
 45. Abou Zahr R., Bou Kheir G., Mjaess G., Jabbour T., Chalhoub K., Diamand R., Roumeguère T. Intra-Cavernosal Injection of Botulinum Toxin in the Treatment of Erectile Dysfunction: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Urology*. 2022;170:5–13. Doi: 10.1016/j.urology.2022.08.039.
 46. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хаткова С.Е., Костенко Е.В., Красавина Д.А., Захаров Д.В. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротоксина при использовании в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):132–141. Russian [Orlova O.R., Timerbaeva S.L., Khat'kova S.E., Kostenko E.V., Krasavina D.A., Zakharov D.V. Conversion ratio between different botulinum neuroprotein product in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9):132–141]. Doi: 10.17116/jnevro20171179132-141.
 47. Ruffion A., Capelle O., Paparel P., Leriche B., Leriche A., Grise P. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity? *BJU Int*. 2006;97(5):1030–1034. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06091.x
 48. Ehren L., Volz D., Farrelly E., Berglund L., Brundin L., Huitling C., Lafolie P. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(4):335–340. Doi: 10.1080/00365590601068835.
 49. Grise P., Ruffion A., Denys P., Egon G., Chartier Kastler E. Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A in patients with neurogenic detrusor overactivity and without concomitant anticholinergic therapy: comparison of two doses. *Eur Urol*. 2010;58(5):759–766. Doi: 10.1016/j.eururo.2010.06.035.
 50. Denys P., Del Popolo G., Amarengo G., Karsenty G., Le Berre P., Padrazzi B., Picaud P. Dysport Study Group. Efficacy and safety of two administration modes of an intra-detrusor injection of 750 units dysport® (abobotulinumtoxin A) in patients suffering from refractory neurogenic detrusor overactivity (NDO): A randomised placebo-controlled phase IIa study. *Neurol Urodyn*. 2017;36(2):457–462. Doi: 10.1002/nau.22954.
 51. Del Popolo G., Filocamo M.T., Li Marzi V., Macchiarella A., Cecconi F., Lombardi G., Nicita G. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*.

2008;53(5):1013–1019. Doi: 10.1016/j.eururo.2007.09.034.

52. Kennelly M., Cruz F., Herschorn S., Abrams P., Onem K., Solomonov V.K., Del Rosario Figueroa Coz E., Manu-Marin A., Giannantonio A., Thompson C., Vilain C., Volteau M., Denys P. Dysport CONTENT Program Group. Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Incontinence Performing Regular Clean Intermittent Catheterization: Pooled Results from Two Phase 3 Randomized Studies (CONTENT1 and CONTENT2). *Eur Urol.* 2022;82(2):223–232. Doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.010.
53. Bottet F., Peyronnet B., Boissier R., Reiss B., Previnaire J.G., Manunta A., Kerdrhon J., Ruffion A., Lenormand L., Perrouin Verbe B., Gaillet S., Gamé X., Karsenty G. Groupe d'Etude de Neuro-Urologie de Langue Française (GENULF) and the committee of NeuroUrology of the French Association of Urology (AFU). Switch to Abobotulinum toxin A may be useful in the treatment of neurogenic detrusor overactivity when intradetrusor injections of Onabotulinum toxin A failed. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(1):291–297. Doi: 10.1002/nau.23291.
54. Denys P., Castañero Botero J.C., Vita Nunes R.L., Wachs B., Mendes Gomes C., Krivoborodov G., Tu L.M., Del-Popolo G., Thompson C., Vilain C., Volteau M., Kennelly M. Dysport CONTENT program group. AbobotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity regardless of spinal cord injury or multiple sclerosis etiology: Pooled analysis of two phase III randomized studies (CONTENT1 and CONTENT2). *Neurourol Urodyn.* 2023;42(1):153–167. Doi: 10.1002/nau.25062.
55. Cruz F., Danchenko N., Fahrback K., Freitag A., Tarpey J., Whalen J. Efficacy of abobotulinumtoxinA versus onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ.* 2023;1–12. Doi: 10.1080/13696998.2023.2165366.
56. Baron M., Aublé A., Paret F., Pfister C., Cornu J.N. Long-term follow-up reveals a low persistence rate of abobotulinumtoxinA injections for idiopathic overactive bladder. *Prog Urol.* 2020;30(12):684–691. Doi: 10.1016/j.purol.2020.07.242.
57. Sharifiaghdas F., Taheri M., Borumandnia N., Sheikhi Z. Evaluation of the Clinical Effects of Abobotulinum Toxin A (Dysport) Injection in the Treatment of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Urol J.* 2021;19(1):63–68. Doi: 10.22037/uj.v18i.6720.
58. Field M., Splevins A., Picaut P., van der Schans M., Langenberg J., Noort D., Snyder D., Foster K. Abobotulinumtoxin A (Dysport®), Onabotulinumtoxin A (Botox®), and Incobotulinumtoxin A (Xeomin®) Neurotoxin Content and Potential Implications for Duration of Response in Patients. *Toxins (Basel).* 2018;10(12):535. Doi: 10.3390/toxins10120535.
59. Инструкция по применению Диспорт 500 ЕД, РУ № ПН011520/01. [Instructions for use Dysport 500 units, RU No. PN011520/01].
60. Инструкция по применению Ботокс 200 ЕД, РУ № ЛП-002949. [Instructions for use Botox 200 units, RU No. LP-002949].

Поступила 20.03.2023

Принята в печать 26.03.2023

Received 20.03.2023

Accepted 26.03.2023

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

ABOBOTULINUM TOXIN A (DYSPORT®) FOR THE TREATMENT OF NEUROGENIC DETRUSOR OVERACTIVITY

G.G. Krivoborodov¹, I.V. Kuzmin², V.V. Romikh³

¹FGBOU VO Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³N.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

Corresponding author: I.V. Kuzmin – Ph.D., MD, professor of the Department of Urology of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg

State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: kuzminigor@mail.ru

Increasing of treatment efficiency in patients with neurogenic detrusor overactivity is an important medical and social problem. Its significance is determined not only by the high prevalence of neurogenic lower urinary tract dysfunctions, but also by the high risk of complications, among which an impaired renal function takes the leading place. Botulinum toxin therapy is considered as a second-line treatment and is carried out in case of insufficient efficacy, unsatisfactory tolerability or the presence of contraindications to anticholinergic therapy. Botulinum toxin therapy has been actively used in our country for more than 12 years. In 2022, abobotulinum toxin A (Dysport®) was registered in the Russian Federation for the treatment of neurogenic detrusor overactivity. An overview of the results of clinical trials of Dysport®, indicating its high efficacy and favorable safety profile, is presented in the article. The availability of botulinum toxin in the arsenal of a urologist, which has a high efficiency, opens up additional prospects for the treatment of patients with a neurourological profile.

Key words: neurogenic detrusor hyperactivity, botulinum toxin therapy, botulinum toxin, abobotulinum toxin, Dysport®

For citation: Krivoborodov G.G., Kuzmin I.V., Romikh V.V. Abobotulinum toxin A (Dysport®) for the treatment of neurogenic detrusor overactivity. *Urologiya.* 2023;2:122–129

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.122-129>

Информация об авторах:

Кривобородов Г.Г. — д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: dr.krivoborodov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-4219>; eLibrary SPIN: 8431-1205; SCOPUS: 6602856939

Кузьмин И.В. — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: kuzminigor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>; eLibrary SPIN: 2684-4070; SCOPUS: 56878681300

Ромих В.В. — зав. отделом уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; e-mail: vromikh@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3342-7281>; eLibrary SPIN: 7761-0372

Author information

Krivoborodov G.G. — Ph.D., MD, professor at the Department of Urology and Andrology of FGAOU VO «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; e-mail: dr.krivoborodov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-4219>; eLibrary SPIN: 8431-1205; SCOPUS: 6602856939

I.V. Kuzmin — Ph.D., MD, professor of the Department of Urology of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: kuzminigor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>; eLibrary SPIN: 2684-4070; SCOPUS: 56878681300

Romikh V.V. — Head of the Department of Urodynamics and Neurourology 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: vromikh@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3342-7281>; eLibrary SPIN: 7761-0372

С. К. Яровой^{1,2}, Р. В. Роюк³

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России; ² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д. Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ³ филиал № 1 (7ЦВКАГ) ФГБУ «ГВКГ» им. Н. Н. Бурденко» МО РФ, Москва, Россия

Автор для связи: Р.В. Роюк — к.м.н., начальник урологического отделения филиала № 1 ФГБУ «ГВКГ» им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия; e-mail: royuk@mail.ru

Настоящая статья представляет собой лекцию, посвященную вопросам патогенеза и лечения кардиоренального синдрома, представляющего сочетание различных вариантов почечной и сердечной недостаточности у одного пациента. В настоящее время выделяется пять типов этого синдрома. Все они подробно рассмотрены с позиции актуальности для современной урологической практики. У пациентов урологического профиля наиболее часто встречаются II, в меньшей мере III и V типы изучаемого синдрома. Причем II тип, подразумевающий одновременное сосуществование у пациента хронической сердечной и хронической почечной недостаточности, обусловленной разными (не связанными между собой причинно-следственной связью) нозологиями, может налагать существенные ограничения на выбор хирургической тактики. Вопрос этот требует дальнейших исследований. III тип кардиоренального синдрома, представляющий собой кардиологические осложнения затянувшейся острой фазы ОПН, в большинстве случаев предотвратим посредством адекватной медикаментозной терапии и своевременного проведения сеансов заместительной почечной терапии. V тип кардиоренального синдрома — сочетанное поражение сердца и почек в рамках одной нозологии — по всей видимости встречается в урологической практике в виде наиболее тяжелых пациентов с метаболическим синдромом, который позволяет объединить в одну нозологию уратный нефролитиаз и другие варианты подагрической нефропатии, закономерно приводящие к прогрессирующей почечной недостаточности, с ИБС и хронической сердечной недостаточностью. В разделе, посвященном лечебной тактике, отмечено, что никаких специфических подходов к лечению кардиоренального синдрома в литературе не отмечено. Подробно рассмотрены ограничения, которые налагает почечная недостаточность на выбор и режим дозирования кардиотропных средств. Особо подчеркнута важность своевременного проведения гемодиализа. В заключение авторы выдвигают тезис, что суть кардиоренального синдрома состоит в эффекте потенцирования существенно большей скорости прогрессирования как почечной, так и сердечной недостаточности по сравнению с изолированным течением этих патологических состояний.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, ХБП, ОПП, ХСН, ОСН

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Яровой С.К., Роюк Р.В. Кардиоренальный синдром в урологической практике. Урология 2023;2:130–134.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.130-134>

Термин «кардиоренальный синдром» изначально использовался для описания нарушения функций изначально интактной почки в условиях сердечно-сосудистого заболевания. По сути, кардиоренальный синдром являлся одним из вариантов острой почечной недостаточности прerenального типа. Однако в дальнейшем под этим термином стали подразумевать практически любое сочетание сердечной и почечной недостаточности. Согласно действующим отечественным Рекомендациям по лечению сердечной недостаточности (2018), кардиоренальный синдром — это «патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа ведет к острой или хронической дисфункции другого» [1]. В результате такого обобщения «кардиоренальный синдром» прекратил соответствовать самому понятию «синдром» как совокупности симптомов, объединенных общей этиологией и патогенезом. В 2010 г. был опубли-

кован согласительный документ «Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acutedialysis quality initiative». Суть этого соглашения сводится к признанию неоднородности кардиоренального синдрома и выделению пяти основных типов в зависимости от вида сердечной недостаточности (острая или хроническая) и причинно-следственной связи между нарушениями функции почек и сердечно-сосудистой системы (первичность/вторичность двух патологических состояний относительно друг друга) [2].

Именно такая классификация (С. Ronco, 2008), базирующаяся на патофизиологических особенностях различных вариантов изучаемого состояния, представляется наиболее обоснованной с точки зрения клинического применения.

I тип представляет собой самый яркий «классический» вариант, который, собственно, и привел к идее выделения сосуществования сердечной и почечной недостаточности в

специальный синдром. Суть — в развитии дефицита фильтрационной функции почек у пациента с острой сердечной недостаточностью (например, вследствие обширного острого инфаркта миокарда). Клинически это проявляется резким снижением диуреза вплоть до полной анурии. В основе патогенеза дефицита фильтрации лежит снижение кровотока по почечным артериям. При этом сама почка может быть изначально интактной, а в дебюте заболевания почечная недостаточность носит функциональный, полностью обратимый характер. При длительном снижении перфузии возможно развитие ишемических процессов в почечной паренхиме вплоть до формирования канальцевого некроза.

Отдельные авторы допускают возможность развития в рамках кардиоренального синдрома I типа не только ишемического, но и воспалительного (острый тубулоинтерстициальный нефрит), даже токсического (по типу канальцевого некроза) поражения почки [3].

Не вполне понятно, какая причинно-следственная связь может быть найдена между острым инфарктом миокарда, приведшим к кардиогенному шоку, и острым интерстициальным нефритом, который развился в острую фазу инфаркта.

Кардиоренальный синдром I типа встречается почти исключительно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, особенно кардиологической направленности.

II тип наиболее актуален у пациентов урологического профиля. Этот вариант кардиоренального синдрома представляет собой сочетание хронической сердечной и хронической почечной недостаточности, связанной с разными нозологиями. В урологической практике одной из основных причин ХБП является вторичный пиелонефрит на фоне рецидивирующего нефролитиаза, стриктур мочевыводящих путей, аномалий развития органов мочеполовой системы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и осложняющая ее хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются очень частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов, обращающихся за урологической помощью.

Литературные данные по частоте встречаемости кардиоренального синдрома среди пациентов урологических клиник ограничены. По результатам ранее проведенных исследований на базе Центрального военного клинического госпиталя (ЦВКГ) им. Бурденко, среди обратившихся за стационарной помощью по поводу нефролитиаза ишемическую болезнь сердца, осложненную сердечной недостаточностью имели 20,9%. Пациентов, которым может быть выставлен диагноз кардиоренального синдрома II типа, оказалось достаточно много — 12,3% от общего числа пациентов с нефролитиазом и сопутствующей ИБС [4]. Ценность исследования несколько ограничивает специфика выборки — приписной контингент военного госпиталя. Тем не менее общее представление о частоте встречаемости данного синдрома получено — это проблема наиболее тяжелых и осложненных пациентов, оперативное лечение которых затруднено в связи с высоким анестезиологическим риском.

В общетерапевтической практике ситуация отличается существенно, причем в худшую сторону. Крупные многоцентровые исследования, в частности, CONSENSUS, SOLVD, DIG, CIBIS-II, COMET, демонстрируют снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), то есть ХПН, у 32–50% больных с ранее диагностированной ХСН. Е. В. Резник и соавт. отмечают, что у кардиологических пациентов со снижением фракции выброса снижение СКФ

имеет место у 90,3% больных [5]. Столь высокая частота встречаемости дефицита фильтрации при наличии ХСН позволяет задаться вопросом: не является ли компенсированная (субклиническая) почечная недостаточность вообще проявлением ХСН? А «проявление» — это симптом, а не синдром.

Кардиоренальный синдром III типа представляет собой кардиологические осложнения у пациентов с исходной острой почечной недостаточностью (ОПН). Проявляться он может в нескольких вариантах. Самый яркий и клинически значимый из них — электролитные нарушения, сопровождающиеся нарушениями сердечного ритма. Гиперкалиемия быстро приводит к грубым жизнеугрожающим нарушениям сократительной функции миокарда. Поэтому компенсировать ее целесообразно еще до развития каких-либо кардиологических проявлений любым возможным способом, то есть не допуская развития кардиоренального синдрома III типа.

Другой вариант кардиоренального синдрома III типа представляет собой перегрузку жидкостью. Попытки лечения острой фазы ОПН посредством активной инфузионной терапии и стимуляции диуреза предъявляют высокие требования к состоянию сердечно-сосудистой системы. Если ОПН быстро не разрешается или если резервы миокарда были невелики, перегрузка объемом легко дает недостаточность кровообращения, что проявляется распространенными отеками — вначале периферическими, затем полостными, в худшем случае — отеком легких.

Третий вариант кардиоренального синдрома III типа, который практически не встречается в изолированном виде, — это токсическое повреждение миокарда. Уремические токсины могут снижать сократительную способность миокарда [6].

Токсический вариант кардиоренального синдрома — по сути дистрофия миокарда — должен представлять прогрессирующую недостаточность кровообращения, возможно, с нарушениями ритма, не связанными с острыми электролитными нарушениями. Однако ситуация, когда пациент с затянувшейся ОПН и избежавший вышеописанных рисков дожидается дистрофии миокарда, в современных условиях представляется с трудом. Это должна быть неолитическая ОПН с плохой обратимостью при полном отсутствии возможности провести пациенту эфферентную детоксикацию.

Насколько актуален кардиоренальный синдром III типа в урологической практике? Ответ однозначно положительный, но с некоторым уточнением. Актуальны не уже развившийся синдром, а многочисленные в урологической практике ситуации, где он возможен и высоковероятен. Характерная для урологической клиники обструктивная (постренальная) ОПН, несмотря на хорошую обратимость и сравнительную простоту лечения, тем не менее способна давать грубые электролитные нарушения, потенциально угрожающие нарушениями сократительной функции миокарда.

Несвоевременность выполнения гемодиализа или гемофильтрации в условиях затянувшейся острой фазы ОПН сопровождается риском декомпенсации состояния сердечно-сосудистой системы, то есть кардиоренальным синдромом.

Кардиоренальный синдром IV типа представляет собой кардиологические осложнения у пациентов с исходно ХПН (хронической болезнью почек — ХБП). Некоторые авторы особо подчеркивают первичную роль почечной нозологии в названии «ренокардиальный синдром» [7].

Описано несколько вариантов поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов нефрологического профиля:

гипертрофия миокарда левого желудочка, систолическая и диастолическая дисфункция миокарда; при вторичном гиперпаратиреозе, особенно декомпенсированном, актуальной становится эктопическая кальцификация, в том числе клапанных структур сердца и коронарных артерий [7].

В настоящее время всесторонне доказано, что ХБП выступает в качестве независимого и мощного фактора, увеличивающего смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным разных источников – от 10 до 20 раз. Более половины (50%) пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, находящихся на заместительной почечной терапии, умирают в течение 2 лет, в то время как в общей популяции десятилетняя выживаемость аналогичных больных – 75% [3, 6, 7].

Для урологической практики кардиоренальный синдром IV типа малоактуален. Урологи имеют дело с пациентами, страдающими компенсированной почечной недостаточностью (ХБП II–IV ст.), которая по определению не должна вызывать грубые, клинически значимые дистрофические поражения внутренних органов, в том числе и сердечно-сосудистой системы. Оказание помощи пациентам с терминальной декомпенсированной почечной недостаточностью (ХБП V ст.) относится к компетенции нефрологии и трансплантологии.

Кардиоренальный синдром V типа самый неопределенный и загадочный. Согласно официальному определению, это сочетанное поражение сердца и почек в рамках одной нозологии. В качестве примера традиционно приводится сепсис. Однако при нем одновременное или последовательное появление острой сердечной и острой почечной недостаточности в реальной практике отделений интенсивной терапии обычно трактуется как синдром полиорганной недостаточности.

Вероятно, самым ярким и удачным примером вовлечения в патологический процесс сердца и почек является в рамках одной нозологии амилоидоз, как первичный наследственный (периодическая болезнь), так и вторичный (как осложнение ревматоидного артрита, муковисцидоза, миеломной болезни). Амилоидоз почек и относительно редко встречающийся амилоидоз сердца имеют свою довольно специфическую клиническую картину, бесспорно, отягочающая течение друг друга [8].

С точки зрения урологии особого внимания заслуживает метаболический синдром, в основе патогенеза которого лежит уменьшение чувствительности периферических тканей к инсулину со снижением толерантности к глюкозе.

К сегодняшнему дню проведены исследования, доказавшие наличие причинно-следственной связи между нарушениями углеводного обмена, избыточным весом, повышенным риском нефролитиаза и развитием дефицита фильтрационной функции почек, по сути – ХБП. Таким образом, появляется возможность объединить в одну нозологию различные варианты подагрической нефропатии, закономерно приводящей к прогрессирующей ХБП, с ИБС и хронической сердечной недостаточностью [9].

По всей видимости, именно этот пример кардиоренального синдрома V типа наиболее часто встречается, следовательно, наиболее актуален в реальной практике как урологов, так и кардиологов.

Лечение кардиоренального синдрома

Появление у пациента кардиологического профиля почечной недостаточности налагает существенные ограничения на выбор лекарственной терапии. В частности, при

СКФ < 44 мл/мин нежелательно применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и сартанов, являющихся препаратами выбора для лечения сердечной недостаточности у пациентов с сохранной почечной функцией [15]. При тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин) тиазиды утрачивают свой терапевтический эффект, а применение калийсберегающих диуретиков становится небезопасным ввиду риска гиперкалиемии. Таким образом, из всех мочегонных средств остаются только петлевые и осмотические диуретики.

При кардиоренальном синдроме I типа препаратами выбора для патогенетической терапии следует считать вазопрессоры и средства инотропной поддержки. При прогрессировании ОПН, развитии отека легких появляются показания к экстренному сеансу гемодиализа.

При кардиоренальном синдроме II типа наиболее сложной задачей является совместить схемы лекарственной терапии обеих нозологий – почечной и сердечно-сосудистой. Простое сложение двух схем обычно неосуществимо вследствие наличия взаимоисключающих требований. Пример: у пациента нефролитиаз и ИБС с сердечной недостаточностью нефролитиаз предполагает водную нагрузку для снижения концентрации мочи, сердечная недостаточность вынуждает ограничивать жидкость, чтобы снизить нагрузку на миокард. Однако основные ограничения на медикаментозную терапию налагает именно почечная недостаточность. Препараты, имеющие почечный путь выведения, требуют пересчета дозировки с учетом фильтрационной функции почек. Однако первая доза всегда среднетерапевтическая – нагрузочная. Лекарственные средства, выводимые печенью, могут безопасно назначаться в полной дозе.

Очень сложен вопрос относительно возможности хирургического вмешательства на почках и мочевыводящих путях при кардиоренальном синдроме II типа. При наличии компенсированной ХСН (I ст.) и компенсированной ХПН (ХБП 2–3а ст.) плановое оперативное лечение обычно возможно. При этом что предпочесть: максимально активную хирургическую тактику с большей травмой и возможностью одноэтапного лечения или минимально травматичную методику, но требующую несколько этапов? На примере нефролитиаза: одномоментно выполнять перкутанную нефролитолапаксию или менее травматичную дистанционную литотрипсию, но за несколько этапов? Однозначного ответа на этот вопрос в литературе не нашлось. Собственные исследования ведутся.

Кардиоренальный синдром III типа, по сути, есть следствие неадекватного ведения больного ОПН. При явном отсутствии признаков разрешения ОПН на протяжении 2–3 сут., безуспешности попыток медикаментозной коррекции электролитных нарушений или стимуляции диуреза следует, не дожидаясь жизнеугрожающей аритмии или отека легких, выполнять пациенту экстренный сеанс гемодиализа.

Современные методики эфферентной детоксикации способны свести риск кардиоренального синдрома III типа практически к нулю (разумеется, при условии, что исходно миокард был интактен и пациент не имел экзогенной интоксикации кардиотоксическими веществами).

Кардиоренальный синдром IV типа, наоборот, в целом малокурабелен. У пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, спектр разрешенных к применению препаратов расширяется по сравнению с диализной стадией ХПН. В частности, можно применять даже ингибиторы АПФ и сартаны, а также другие группы карди-

отропных средств. Препараты эффект оказывают, но в целом выживаемость пациентов кардиологического профиля на диализе в разы ниже по сравнению с общей популяцией [5]. Медикаментозная коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена (активные метаболиты витамина D — альфакальцитрол, кальцитрол, а также кальцимитетики — цинакальцет) способны лишь затормозить прогрессирующую кальцификацию структур сердца, однако уже развившиеся изменения, в том числе и клапанные, необратимы.

Кардиоренальный синдром V типа предполагает возможность этиотропной терапии основного заболевания, приведшего как к ХПН, так и к ХСН. Однако нужно учитывать, что при развитии функционального дефекта пораженного органа этиотропная терапия в большинстве случаев существенно теряет в эффективности, уступая лечению патогенетическому, направленному на компенсацию дефекта.

В отношении актуального для современной клинической практики метаболического синдрома таким препаратом является метформин, снижающий инсулинорезистентность периферических тканей и угнетающий глюконеогенез в печени. Подавление синтеза глюкозы приводит к избытку лактата, который затем выводится почками. Неспособность поврежденной почечной паренхимы компенсировать избыток молочной кислоты угрожает лактацидозом. Дополнительным негативным фактором является особенность фармакокинетики самого метформина, который не метаболизируется и имеет полностью почечный путь выведения. Следовательно, метформин нежелателен при почечной недостаточности, особенно если она сопровождается другими состояниями, склонными вызывать ацидоз, в частности, сердечной недостаточности.

Если же не принимать во внимание возможность этиотропной терапии (весьма призрачную, на наш взгляд), то ведение пациента с кардиоренальным синдромом V типа не будет отличаться от II типа.

В литературе кардиоренальный синдром рассмотрен достаточно подробно, но несколько однобоко — в основном с эпидемиологических позиций. Например, Б. Г. Искендеров в своей монографии, посвященной этому синдрому, указывает на высокую частоту выявления почечной недостаточности (ХБП II–V ст.) при фоновой сердечной недостаточности — 45,0–63,6 [7]. Ж. Кобалава и соавт. отмечают, что «сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности развития ХБП со снижением СКФ < 60 мл/мин, в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции почек» [11].

Однако, с нашей точки зрения, суть кардиоренального синдрома состоит отнюдь не в рисках. Гораздо большее значение имеют особенности клинического течения входящих в его состав нозологий. Принципиальная особенность состоит в эффекте потенцирования — в существенно большей скорости прогрессирования как почечной, так и сердечной недостаточности по сравнению с изолированным течением этих патологических состояний.

Эта гипотеза была проверена в ходе исследования, выполненного на базе ЦВКГ им. Бурденко. Прогрессирование дефицита фильтрации при наличии даже начальной сердечной недостаточности происходило на 25% быстрее, чем у пациента с фоновой ИБС, но без функционального дефекта [4].

Идея взаимного потенцирования вскользь прослеживается практически во всех публикациях по данному вопросу, однако практически нигде она не выражена открытым текстом, теряясь за рисками и частотами осложнений. По крайней мере конкретных цифр (пусть даже по другим

нефрологическим/кардиологическим нозологиям), необходимых для критической оценки полученного результата, пока найти не удалось.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations of the OSSH — RKO — REPAIR. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiologia*. 2018;58(6S):8–158. Russian (Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158). <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
2. Barbuk O.A. Cardiorenal syndrome: the main problems of diagnosis and treatment. *Medical news*. 2018;3:60–65. Russian (Барбук О.А. Кардиоренальный синдром: основные проблемы диагностики и лечения. *Медицинские новости*. 2018;3:60–65).
3. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenalsyndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): Definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5–22. [In Russian]. Doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
4. Royuk R.R., Yarovoy S.K. Chronic kidney disease in patients with recurrent nephrolithiasis and concomitant damage to the cardiovascular system. *Bulletin of Urology*. 2021;9(3):52–61. Russian (Рюук Р.Р., Яровой С.К. Хроническая болезнь почек у пациентов с рецидивирующей им нефролитиазом и сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы. *Вестник урологии*. 2021;9(3):52–61).
5. Reznik E.V., Gendlin G.E., Gushina V.M. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure (Literature review). *Nephrology and dialysis*. 2010;12(1):13–24. Russian (Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гушина В.М. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2010;12(1):13–24).
6. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Efremovtseva M.A., Moiseev V.S. Cardiorenal relationships: modern concepts of cardiovascular therapy and prevention. 2010;9(4). Russian (Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(4)).
7. Iskenderov B.G. Cardiorenal syndrome in cardiac patients Monograph. Penza. 2014. 180 s. Russian (Искендеров Б.Г. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных Монография. Пенза. 2014. 180 с.).
8. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S., Tao P.P., Moiseev S.V. Features of evolution and prognostic significance of heart damage in patients with systemic al-amyloidosis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;28(2):49–56. Russian (Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П., Моисеев С.В. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным ал-амилоидозом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(2):49–56).
9. Prosyannikov M.Yu., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Kirpatovsky V.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Ivanov K.V., Apolikhin O.I. Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical relationship or a common pathogenetic mechanisms? *Experimental and clinical urology*. 2018;3:34–41. Russian (Просьянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Иванов К.В., Аполихин О.И. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;3:34–41).
10. Chronic kidney disease. Recommendations of the Scientific Society of Nephrologists of Russia. 2021. 233 s. Russian (Хроническая болезнь почек. Рекомендации Научного общества нефрологов России. 2021. 233 с.).
11. Kobalava J., Villevalde S., Efremovtseva M., Tyukhmenov E., Klimenko A. Cardiorenal syndromes: classification, pathophysiological mechanisms, principles of diagnosis. Doctor. 2011;5:2–6. Russian (Кобалава Ж., Виллевальде С., Ефремовцева М., Тюхменев Е., Клименко А. Кардиоренальные синдромы: классификация, патофизиологические механизмы, принципы диагностики. *Врач*. 2011;5:2–6).

Поступила 25.10.2022

Принята в печать 11.01.2023

Received 25.10.2022

Accepted 11.01.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

CARDIORENAL SYNDROME IN UROLOGICAL PRACTICE

S.K. Yarovoy^{1,2}, R.V. Royuk³

¹N.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; ²GBUZ "City clinical hospital named after D.D. Pletnev of the Health Department c. Moscow, Moscow, Russia;

³Department of Urology No1 of FGBU «Burdenko GVKG», Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: R.V. Royuk – Ph.D., chief of the Department of Urology No1 of FGBU «Burdenko GVKG», Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: royuk@mail.ru

A lecture on the pathogenesis and treatment of cardiorenal syndrome, which is a combination of various variants of renal and heart failure, is presented in the article. Currently, there are five types of this syndrome. All of them are discussed in detail from the view of relevance for urological practice.

In patients of the urological profile, II type, to a lesser extent III and V types of cardiorenal syndrome are most common. Moreover, type II, which is the simultaneous coexistence of chronic heart failure and chronic renal failure due to different (unrelated causal relationships) conditions, can significantly influence on the choice of surgical tactics. This question requires further research.

Type III of cardiorenal syndrome, which is a cardiac complication of a prolonged acute phase of acute renal failure, in most cases can be prevented through drug treatment and timely renal replacement therapy.

Type V cardiorenal syndrome, which represents a combined damage to the heart and kidneys within the same condition, apparently, occurs in urological practice in the most severe patients with metabolic syndrome, which allows to combine uric acid stones and other variants of gouty nephropathy into one nosology, naturally leading to progressive renal failure, ischemic heart disease and chronic heart failure.

In the section on treatment tactics, it is mentioned that there are no standard approaches to the treatment of cardiorenal syndrome in the literature. The restrictions in the choice and dosing regimen of

cardiotropic drugs due to renal failure are considered in detail. The importance of timely hemodialysis is especially emphasized.

In conclusion, the authors suggest that the development of cardiorenal syndrome is due to the effect of potentiation with a significantly higher rate of progression of both renal and heart failure compared to isolated forms of both conditions.

Key words: *cardiorenal syndrome, CKD, AKI, CHF, AHF*

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Yarovoy S.K., Royuk R.V. Cardiorenal syndrome in urological practice. Urologia. 2023;2:130–134.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.130-134>

Информация об авторах:

Яровой С.К. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, врач-нефролог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; e-mail: yarovoy.sk@yandex.ru. ORCID iD 0000-0003-4543-1480

Ройук Р.В. – к.м.н., начальник урологического отделения филиала № 1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия; e-mail: royuk@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-8335-030X

Author information:

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. ORCID iD 0000-0003-4543-1480

Royuk R.V. – Ph.D., chief of the Department of Urology No1 of FGBU «Burdenko GVKG», Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: royuk@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

Р. И. Слусаренко, Я. А. Светочева, Р. Б. Суханов, Н. В. Петровский, Е. А. Безруков

3D-МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОСТАТЫ – ПУТЬ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМУ ПЛАНИРОВАНИЮ ОПЕРАТИВНОГО ПОСОБИЯ

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

Автор для связи: Р. И. Слусаренко – врач-уролог, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: slusarenco.roman@gmail.com

В данной статье представлен краткий обзор современных данных об использовании трехмерных (3D) моделей предстательной железы при планировании радикальной простатэктомии (РПЭ). Проведен несистематический обзор литературы в PubMed и Embase. После анализа были отобраны оригинальные статьи в отношении использования 3D-моделирования предстательной железы при планировании радикальной простатэктомии. Использование 3D-моделирования предстательной железы играет важную роль в персонализированном подходе к оперативному лечению, а именно при планировании радикальной простатэктомии. Данная методика предоставляет детальную информацию о перипростатической анатомии, локализации положительных биоптатов, локализации подозрительного очага, что в свою очередь влияет на снижение частоты положительного хирургического края при РПЭ. 3D-реконструкция анатомии предстательной железы – полезный инструмент для оперативного планирования, обучения врачей. Использование данного метода в повседневной практике затруднено ввиду отсутствия возможности автоматизации выполнения исследования и небольшого количества проведенных исследований.

Ключевые слова: МРТ простаты, 3D простаты, радикальная простатэктомия, рак простаты, 3D-моделирование, трехмерная реконструкция, дополненная реальность

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Слусаренко Р.И., Светочева Я.А., Суханов Р.Б., Петровский Н.В., Безруков Е.А. 3D-моделирование простаты – путь к персонализированному планированию оперативного пособия. Урология. 2023;2:135–140
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.135-140>

В эпоху прецизионной хирургии использование малоинвазивных доступов при лечении большей части онкологических заболеваний мочеполовой системы стало возможным благодаря широкому распространению робот-ассистированных и лапароскопических технологий [1]. Оптимальным методом лечения локализованного и местнораспространенного рака простаты является радикальная простатэктомия (РПЭ). Для стадирования рака простаты наиболее информативным методом служит мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) [2]. Правильное стадирование заболевания влияет на выбор метода лечения (дистанционная лучевая терапия, радикальная простатэктомия, брахитерапия, криодеструкция), вида РПЭ (нервосберегающая РПЭ или РПЭ без сохранения сосудисто-нервных пучков) и на отдаленные онкологические результаты. С целью планирования хода радикальной простатэктомии, а также для интраоперационной навигации хирурги по-прежнему нуждаются в оптимальном методе визуализации. В связи с этим широкую популярность стала набирать трехмерная виртуальная реконструкция, построенная на основании двухмерных изображений мпМРТ [1]. Объемная, напечатанная на 3D-принтере модель предстательной железы предоставляет дополнительную легко интерпретируемую информацию для предоперационного планирования оперативного пособия [3]. Следующим шагом в развитии виртуальных технологий стала возможность выполнения радикальной простатэктомии с применением дополненной реальности [4]. В данной статье представлен краткий обзор актуальных данных литературы в отношении использования 3D-моделирования при планировании радикальной простатэктомии.

Нами проведен несистематический обзор литературы в базах данных Medline, PubMed, Cochrane Database и Embase. После анализа были отобраны публикации, касающиеся использования 3D-моделирования при планировании радикальной простатэктомии. В данную работу отобраны исследования на английском языке с детальным описанием техники выполнения 3D-моделей, оценки влияния на оперативное планирование или интраоперационную навигацию при РПЭ.

Первые публикации по использованию 3D-виртуального моделирования в урологии относятся к 3D-моделям почек с опухолями. В Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета с 2010 г. рутинно выполняется виртуальное трехмерное моделирование почки с опухолью на основе данных МСКТ с внутривенным контрастированием [5, 6]. Преимущество 3D-моделирования при опухолях почек по сравнению с данными МСКТ заключается в возможности совмещения всех четырех фаз исследования (нативная, артериальная, венозная, экскреторная) в единое изображение. Полученная виртуальная модель, которая в последующем может быть напечатана на 3D-принтере, содержит детальную информацию касательно особенностей почечного кровоснабжения, локализации, размеров и глубины проникновения опухолевого узла, расстояния опухолевого узла от синуса почки и крупных сосудов. Таким образом, 3D-моделирование почки с опухолью играет важную роль в планировании органосохраняющих пособий.

При предоперационном планировании РПЭ хирург руководствуется такими клиническими, лабораторными и инструментальными данными, как пальцевое ректальное исследование, уровень общего ПСА, ISUP по дан-



Рис. 1. mpMPT малого таза, длина контакта подозрительного участка с капсулой простаты 2 см (Васо и соавт. 2015). Белым пунктиром обведен подозрительный участок, красной линией и стрелкой отмечена локализация контакта подозрительного участка с капсулой простаты

ным биопсии простаты, количество пораженных столбиков, их локализация и % поражения каждого столбика. Остеосцинтиграфия, mpMPT, ПЭТ-КТ являются единственными визуализационными методами с широким применением в клинической практике. Более информативным, легкоинтерпретируемым исследованием может являться 3D-моделирование предстательной железы.

Роль МРТ в планировании радикальной простатэктомии

Наиболее информативным методом визуализации местного распространения рака предстательной железы (РПЖ) остается mpMPT. Согласно de Rooij и соавт., mpMPT имеет чувствительность 61% и специфичность 88% в определении экстрапростатического распространения рака простаты. Недостатком метода является невозможность определения микроскопического экстракапсулярного распространения. [7] В случае экстракапсулярного распространения менее чем на 1 мм (по данным гистологического заключения) специфичность mpMPT составляет 14%. При распространении более чем на 3 мм специфичность увеличивается до 100%. [8] Опыт врача лучевой диагностики играет большую роль в стадировании РПЖ. Futterer и соавт. установили, что чувствительность выявления экстракапсулярного распространения опытным специалистом лучевой диагностики составила 83% по сравнению с менее опытными коллегами, у которых чувствительность составила только 79% [9]. Крайне важно оценивать объем подозрительного участка, а также длину контакта подозрительного участка с капсулой простаты, так как они являются важным предиктором экстракапсулярного распространения РПЖ. Rosenkrantz и соавт. было отмечено, что длина контакта подозрительного участка с капсулой простаты сильнее коррелирует с экстрапростатическим распространением по данным планового гистологического исследования, чем объем подозрительного участка [10]. Согласно Васо и соавт., в случае наличия подозрительного участка по данным МРТ с длиной контакта с капсулой более 2 см (рис. 1, 2) вероятность выявления экстрапростатического распространения составляет 79% [11].

Важность оценки объема подозрительного участка, согласно МРТ, представлена в исследовании Knoedler и соавт. в

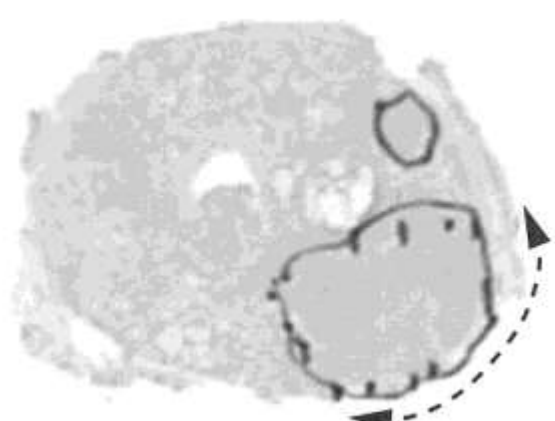


Рис. 2. Оцифрованный гистологический препарат – предстательная железа (Васо и соавт. 2015). Черной линией обведены участки ацинарной аденокарциномы простаты. Черной пунктирной линией со стрелками отмечена протяженность контакта участка ацинарной аденокарциномы простаты с капсулой в месте экстракапсулярного распространения

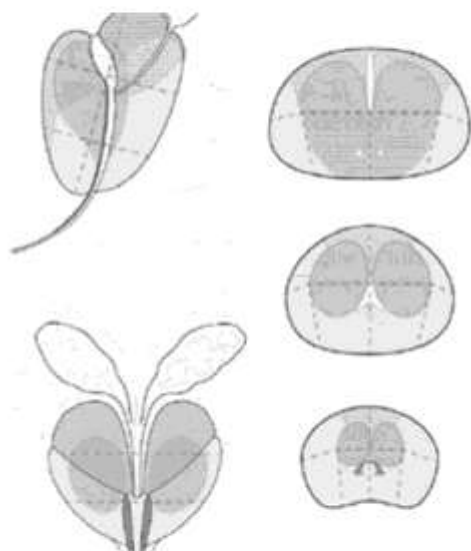


Рис. 3. Схематическое зональное строение предстательной железы согласно системе PI-RADS [15]

2014 г. Морфологическое исследование 18 916 предстательных желез после радикальной простатэктомии установило значимую корреляцию между объемом опухоли и клинической стадией, частотой инвазии в семенные пузырьки и метастатическим поражением лимфатических узлов. Большой объем опухоли значительно повышает риск локального и биохимического рецидива при медиане наблюдения 9,4 года [12]. При объеме подозрительного участка более 2,1 см³ увеличивается вероятность экстрапростатического распространения (чувствительность – 78,4%, специфичность – 73,5%) [13].

Для стандартизации методики проведения исследования и протокола mpMPT малого таза в 2012 г. принята унифицированная система PI-RADS (Prostate Imaging – Reporting and Data System). Выполнение mpMPT, согласно протоколу PI-RADS (рис. 3), позволило увеличить чувствительность и специфичность метода [14].



Рис. 4. МРТ T2-ВИ с подозрительным очагом в правой доле в непосредственной близости от капсулы простаты

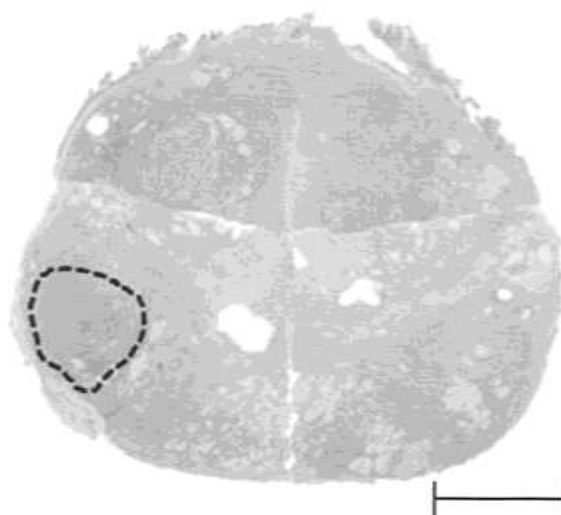


Рис. 5. Оцифрованный гистологический препарат предстательной железы. Черной пунктирной линией обведен участок ацинарной аденокарциномы простаты. Отмечено совпадение локализации участка ацинарной аденокарциномы простаты с данными МРТ

Такой метод исследования, как мпМРТ, несомненно имеет ряд не только преимуществ, но и ограничений. При использовании мпМРТ невозможно оценить форму простаты, точную локализацию подозрительного участка, расстояние от капсулы и площадь прилегания к капсуле предстательной железы.

Роль 3D-моделирования в планировании радикальной простатэктомии

Первый опыт использования 3D-моделирования предстательной железы для интраоперационной навигации во время лапароскопической РПЭ описан О. Ukimura и соавт. в 2008 г. [16]. Авторы разработали трехмерную модель предстательной железы, уретры и сосудисто-нервных пучков на основе данных ультразвукового исследования (УЗИ), МРТ и данных планового гистологического исследования. Режим дополненной реальности с наложением 3D-изображения простаты на операционное поле во время лапароскопической РПЭ позволил хирургу локализовать в реальном времени подозрительный участок, выявленный при биопсии. В 2014 г. О. Ukimura и соавт. представили новые результаты использования 3D-модели предстательной железы при робот-ассистированной нервосберегающей РПЭ [17]. Авторы отметили следующие ключевые особенности новой виртуальной модели: смоделирована поверхность простаты, выделен подозрительный очаг по данным УЗИ или МРТ (подтвержденный гистологически), контурированы сосудисто-нервные пучки и уретра, промаркирована локализация участков, откуда производился забор биопсионного материала. Использование 3D-модели сыграло важную роль в интраоперационной навигации, позволив выполнить деликатное рассечение тканей в непосредственной близости от пораженных участков. Согласно представленным данным, отрицательный хирургический край получен от 9 из 10 пациентов. Сравнив объем пораженной ткани предстательной железы при гистологическом

исследовании с исходными данными 3D-модели предстательной железы, авторы отметили совпадение объемов в 82% случаев [17].

Shin и соавт. в 2016 г. описали преимущества трехмерной напечатанной модели предстательной железы при предоперационном планировании РПЭ, а также интраоперационной навигации [3]. На основе данных мпМРТ авторами напечатана индивидуальная трехмерная полупрозрачная модель предстательной железы реальных размеров с сосудисто-нервными пучками и подозрительным очагом (рис. 4–6). Локализация формы и размеры подозрительного очага соответствовали данным мпМРТ (наиболее высокий PI-RADS) и результатам фьюжн-биопсии. Таким образом, авторы отметили, что напечатанная 3D-модель позволила моделировать нервосберегающую РПЭ, выполнив более



Рис. 6. Напечатанная трехмерная полупрозрачная виртуальная модель простаты, подозрительного очага и сосудисто-нервного пучка

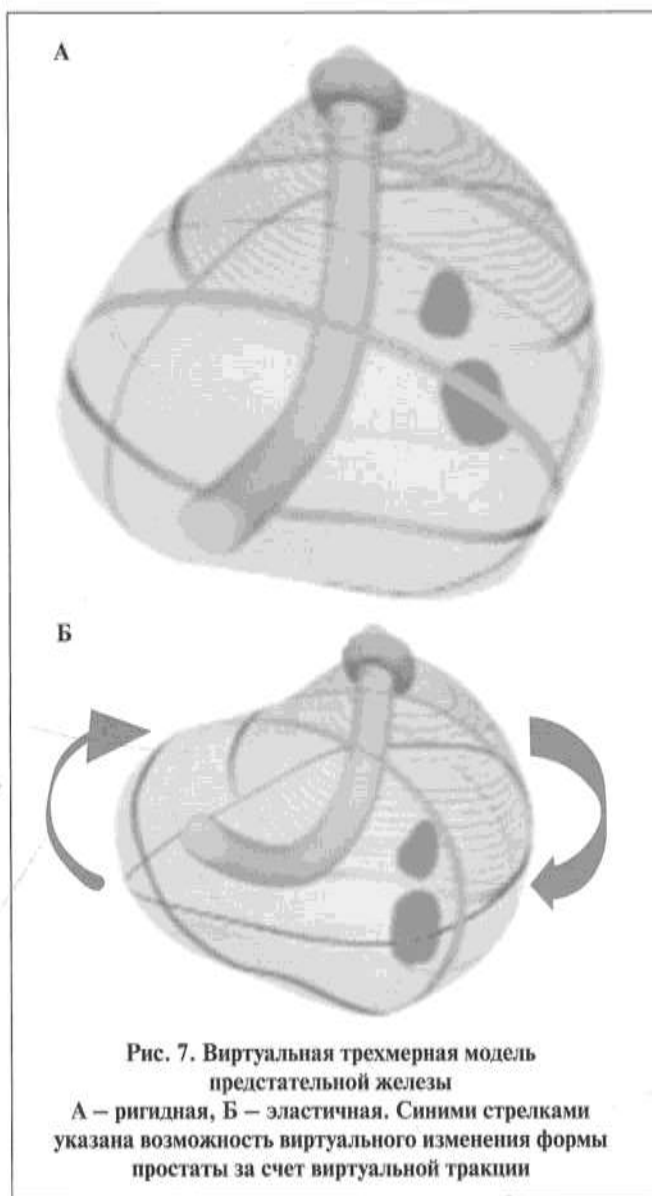


Рис. 7. Виртуальная трехмерная модель предстательной железы

А — ригидная, Б — эластичная. Синими стрелками указана возможность виртуального изменения формы простаты за счет виртуальной тракции

широкую диссекцию в области подозрительного участка. Во всех пяти случаях получен отрицательный хирургический край [3]. К недостаткам данного исследования стоит отнести небольшую выборку пациентов и отсутствие контрольной группы.

В 2018 г. Jomoto и соавт. разработали 3D-модель предстательной железы на основе данных 3T MPT с контрастным усилением с акцентом на локализацию сосудисто-нервных пучков и добавочных и/или aberrантных пудендалных артерий [18]. На основе данных MPT выполнена трехмерная виртуальная модель с вышеуказанными структурами. Всем пациентам выполнена робот-ассистированная РПЭ с использованием 3D-модели предстательной железы для интраоперационной навигации. Согласно данным авторов, 3D-модель позволила хирургам оценить форму предстательной железы, выполнить прецизионную диссекцию шейки мочевого пузыря, выявить ход сосудисто-нервных пучков. Результаты схожего исследования в 2018 г. представили Dasgupta и соавт. [19]. Авторы провели пилотное исследование с использованием 3D-модели предстательной железы пациентов с раком простаты высокого риска рецидива с наличием экстракапсулярного распространения. Трехмерные модели были созданы на основе данных MPT,

хирург руководствовался 3D-моделью при выполнении диссекции сосудисто-нервного пучка в зоне пораженного участка предстательной железы. Согласно опубликованным результатам, положительный хирургический край выявлен только в одном случае с патоморфологической стадией pT3b (1 из 10 пациентов).

В том же, 2018 г. Porpiglia и соавт. сделали огромный шаг в сторону прецизионной хирургии — выполнили робот-ассистированную РПЭ в режиме дополненной реальности. [4] При помощи функции TilePro при проведении робот-ассистированной РПЭ внутри хирургической консоли da Vinci произведено виртуальное совмещение 3D-модели предстательной железы с интраоперационной эндоскопической картинкой в режиме дополненной реальности. Виртуальные модели были построены командой биоинженеров совместно с урологами на основе изображений мпМРТ высокого разрешения. В данном исследовании 16 пациентам с раком простаты cT2 выполнена интрафасциальная нервосберегающая РПЭ, остальным 14 пациентам со стадией cT3 проведена стандартная нервосберегающая техника с дополнительным забором ткани для оценки хирургического края на уровне предполагаемого, по данным мпМРТ, экстракапсулярного распространения. Процент положительного хирургического края в группе cT3 составил 30%, в группе cT2 положительных хирургических краев не обнаружено. Экстракапсулярное распространение рака простаты, по данным 3D-моделирования, подтверждено в 78%. Полученные данные свидетельствуют о том, что робот-ассистированная РПЭ в режиме дополненной реальности может повышать точность операции, что улучшит баланс между онкологическими и функциональными результатами.

В начале 2019 г. группа авторов во главе с Porpiglia и соавт. предоставили обновленные данные о своем опыте использования программного обеспечения M3DICS для выполнения трехмерной реконструкции предстательной железы [20]. В данном исследовании 30 пациентам (11 пациентов имели стадию cT2, 19 пациентов имели стадию cT3, по данным мпМРТ) выполнена робот-ассистированная РПЭ с дополненной реальностью. Для оценки соответствия локализации подозрительного очага на виртуальной модели с макропрепаратом в области предполагаемого подозрительного участка, а также в области предполагаемого экстракапсулярного распространения рака простаты интраоперационно были наложены металлические клипсы. При оценке корреляции отмечено, что во всех образцах ($n=30$) подтверждено расположение подозрительного участка в месте металлической клипсы, а также в 79% случаев (у 15 из 19 пациентов) подтверждено экстракапсулярное распространение. К недостаткам данного исследования можно отнести отсутствие контрольной группы.

В середине 2019 г. Porpiglia и соавт. представили обновленную эластичную виртуальную 3D-модель простаты (рис. 7а и 7б) [21]. Особенностью обновленной модели являлась возможность модифицировать форму для лучшего сопоставления с интраоперационной картинкой при тракции простаты. При анализе и сопоставлении данных 3D-моделей и гистологических препаратов отмечено совпадение локализации подозрительного очага в 95,4% случаев (у 21 из 22 пациентов). Небольшое количество включенных в исследование пациентов не позволяет достоверно оценить значимость данного исследования.

Выводы. Технология 3D-виртуального моделирования и 3D-печати предстательной железы является важным шагом в развитии персонифицированной медицины. Она воспри-

нимается как полезный инструмент для предоперационного планирования РПЭ, обучения врачей и консультирования пациентов. Согласно уже проведенным исследованиям, 3D играет важную роль в понимании перипростатической анатомии, локализации патологического очага, степени вовлечения сосудисто-нервного пучка, локализации положительных столбиков при биопсии. Возможность использования 3D-виртуальной модели предстательной железы в режиме дополненной реальности при выполнении робот-ассистированной РПЭ является ключевым моментом развития данной технологии, целью которой является снижение частоты положительного хирургического края.

Несмотря на последние технологические достижения, 3D-виртуальная модель простаты не используется в повседневной практике главным образом потому, что необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов и наличием контрольной группы. Проведение дальнейших исследований позволит расширить область применения методики и повысить эффективность оперативного лечения пациентов с раком простаты.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Autorino R., Porpiglia F., Dasgupta P., Rassweiler J., Catto J.W., Hampton L.J., Lima E., Mirone V., Derweesh I.H., Debruyne F.M.J. Precision surgery and genitourinary cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(5):893–908. Doi: 10.1016/j.ejso.2017.02.005.
- European Association U., European Association of Urology Guidelines. 2019 Edition. Vol. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. 2019, Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office. 183–184.
- Shin T., Ukimura O., Gill I.S. Three-dimensional Printed Model of Prostate Anatomy and Targeted Biopsy-proven Index Tumor to Facilitate Nerve-sparing Prostatectomy. *Eur Urol.* 2016;69(2):377–379. Doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.024.
- Porpiglia F., Fiori C., Checucci E., Amparore D., Bertolo R. Augmented Reality Robot-assisted Radical Prostatectomy: Preliminary Experience. *Urology.* 2018;115:184. Doi: 10.1016/j.urol.2018.01.028.
- Alayev U.G., Terovoy S.K., Khokhlachov S.B., Akhmediani N.D., Nagorniy M.N., Fiyev D.N. Computer modeling in nephron-sparing surgeries scheduling for kidney tumors. *Meditsinskij Vestnik Bashkortostana.* 2010;5(4):29–35. Russian (Аляев Ю.Г., Терновой С.К., Хохлачев С.Б., Ахмедияни Н.Д., Нагорный М.Н., Фиев Д.Н. Компьютерное моделирование в планировании органосохраняющих операций по поводу опухолей почки. *Медицинский Вестник Башкортостана.* 2010;5(4):29–35).
- Aljaev J.G., Sirota E.S., Fiev D.N., Proskura A.V. Computer-assisted surgery for renal tumors *Urologia.* 2015(2):4–8. Doi: 10.18565/urology.2018.3.30–38. Russian (Аляев Ю.Г., Сирота Е.С., Фиев Д.Н., Прокура А.В. Компьютер-ассистированные операции при опухоли почки. *Урология.* 2015;2(4–8)).
- Patel V.R., Sivaraman A., Coelho R.F., Chauhan S., Palmer K.J., Orvieto M.A., Camacho I., Coughlin G., Rocco B. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011;59(5):702–707. Doi: 10.1016/j.eururo.2011.01.032.
- Jager G.J., Ruijter E.T., van de Kaa C.A., de la Rosette J.J., Oosterhof G.O., Thornbury J.R., Barentsz J.O. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(4):845–852. Doi: 10.2214/ajr.166.4.8610561.
- Fütterer J.J., Engelbrecht M.R., Huisman H.J., Jager G.J., Hulsbergen-van De Kaa C.A., Witjes J.A., Barentsz J.O. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology.* 2005;237(2):541–549. Doi: 10.1148/radiol.2372041724.
- Rosenkrantz A.B., Shanbhogue A.K., Wang A., Kong M.X., Babb J.S., Taneja S.S. Length of capsular contact for diagnosing extraprostatic extension on prostate MRI: Assessment at an optimal threshold. *J Magn Reson Imaging.* 2016;43(4):990–997. Doi: 10.1002/jmri.25040.
- Baco E., Rud E., Vlatkovic L., Svindland A., Eggesbo H.B., Hung A.J., Matsugasaki T., Bernhard J.C., Gill I.S., Ukimura O. Predictive value of magnetic resonance imaging determined tumor contact length for extracapsular extension of prostate cancer. *J Urol.* 2015;193(2):466–472. Doi: 10.1016/j.juro.2014.08.084.
- Knoedler J.J., Karnes R.J., Thompson R.H., Rangel L.J., Bergstralh E.J., Boorjian S.A. The association of tumor volume with mortality following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(2):144–148. Doi: 10.1038/pcan.2013.61.
- Lim C., Flood T.A., Hakim S.W., Shabana W.M., Quon J.S., El-Khodary M., Thornhill R.E., El Hallani S., Schieda N. Evaluation of apparent diffusion coefficient and MR volumetry as independent associative factors for extraprostatic extension (EPE) in prostatic carcinoma. *J Magn Reson Imaging.* 2016;43(3):726–736. Doi: 10.1002/jmri.25033.
- Rothke M., Blondin D., Schlemmer H.P., Franlet T. [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo.* 2013;185(3):253–261. Doi: 10.1055/s-0032-1330270.
- Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., Cornud F., Haider M.A., Macura K.J., Margolis D., Schnall M.D., Shtern F., Tempany C.M., Thoeny H.C., Verma S. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016;69(1):16–40. Doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
- Ukimura O., Gill I.S. Imaging-assisted endoscopic surgery: Cleveland Clinic experience. *J Endourol.* 2008;22(4):803–810. Doi: 10.1089/end.2007.9823.
- Ukimura O., Aron M., Nakamoto M., Shoji S., Abreu A.L., Matsugasaki T., Berger A., Desai M., Gill I.S. 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.
- Jomoto W., Tanooka M., Doi H., Kikuchi K., Mitsue C., Yamada Y., Suzuki T., Yamano T., Ishikura R., Kotoura N., Yamamoto S. Development of a Three-dimensional Surgical Navigation System with Magnetic Resonance Angiography and a Three-dimensional Printer for Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Cureus.* 2018;10(1):e2018. Doi: 10.7759/cureus.2018.
- Chandak P., Byrne N., Lynch H., Allen C., Rottenberg G., Chandra A., Raison N., Ahmed H., Kasivisvanathan V., Elhage O., Dasgupta P. Three-dimensional printing in robot-assisted radical prostatectomy – an Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-term follow-up (IDEAL) Phase 2a study. *BJU Int.* 2018;122(3):360–361. Doi: 10.1111/bju.14189.
- Porpiglia F., Checucci E., Amparore D., Autorino R., Piana A., Bellin A., Piazzolla P., Massa F., Bollito E., Gned D., De Pascale A., Fiori C. Augmented-reality robot-assisted radical prostatectomy using hyper-accuracy three-dimensional reconstruction (HA3D) technology: a radiological and pathological study. *BJU Int.* 2019;123(5):834–845. Doi: 10.1111/bju.14549.
- Porpiglia F., Checucci E., Amparore D., Manfredi M., Massa F., Piazzolla P., Manfredi D., Piana A., Tota D., Bollito E., Fiori C. 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.

Поступила 07.07.2022

Принята в печать 11.01.2023

Received 07.07.2022

Accepted 11.01.2023

Источник финансирования: отсутствует.
Financing source: absents.

3D RECONSTRUCTION OF PROSTATE AS THE WAY TO PERSONALIZED SURGICAL PLANNING

R.I. Slusarenko, Ya.A. Svetocheva, R.B. Sukhanov,
N.V. Petrovskii, E.A. Bezrukov

Institute for Urology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: R.I. Slusarenko – urologist, Institute for Urology and Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
e-mail: slusarenko.roman@gmail.com

A brief overview of current data on the use of three-dimensional (3D) reconstructions of the prostate for preoperative planning of radical prostatectomy (RP) is provided in the article. Non-systematic literature review in PubMed and Embase was carried out. The original articles were selected dedicated the use of 3D reconstruction of the prostate prior to RP. The use of 3D modeling plays an important role in the personalized approach to surgical treatment, namely for RP. This technique provides detailed information regarding periprostatic anatomy, localization of positive biopsy specimens, the suspicious lesions, which in turn affects the incidence of positive surgical margins. 3D reconstruction of the

prostate is a useful tool for surgical planning, physician education and patient consultation. However, the use of this method in routine clinical practice is difficult, since the preparation of the model is not automated and there is a lack of studies.

Key words: *MRI of the prostate, 3D reconstruction of prostate, radical prostatectomy, prostate cancer, 3D modeling, 3D reconstruction, augmented reality.*

Authors declare no conflict of interests. For citation: Slusarenko R.I., Svetocheva Ya.A., Sukhanov R.B., Petrovskii N.V., Bezrukov E.A. 3D reconstruction of prostate as the way to personalized surgical planning. Urologia. 2023;2:135–140

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.135-140>

Информация об авторах:

Слусаренко Р.И. — врач-уролог, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия e-mail: slusarenko.roman@gmail.com. ORCID iD 0000-0002-8111-9446. SPIN-код 4051-0916

Светочева Я.А. — врач-уролог, аспирант, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия e-mail: svetochevaYA@yandex.ru ORCID iD 0009-0000-1797-9495

Суханов Р.Б. — к.м.н., врач-уролог, ассистент Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: romsl@rambler.ru. ORCID iD 0000-0002-3664-6108

Петровский Н.В. — к.м.н., доцент, врач-уролог, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ

ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия e-mail: n_petrovskit@hotmail.com. ORCID iD 0000-0003-0707-0469

Безруков Е.А. — д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением № 1, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия e-mail: eabezrukov@rambler.ru. ORCID iD 0000-0002-2746-5962. SPIN-код 2208-2676

Author information:

Slusarenko R.I. — urologist, Institute for Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: slusarenko.roman@gmail.com. ORCID iD 0000-0002-8111-9446. SPIN-code 4051-0916

Svetocheva Ya.A. — urologist, Ph.D. student, Institute for Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: svetochevaYA@yandex.ru. ORCID iD 0009-0000-1797-9495.

Sukhanov R.B. — Ph.D., urologist, assistant of the Institute for Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: romsl@rambler.ru. ORCID iD 0000-0002-3664-6108.

Petrovskii N.V. — Ph.D., associate professor, urologist, Institute for Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: n_petrovskit@hotmail.com. ORCID iD 0000-0003-0707-0469

Bezrukov E.A. — Ph.D., MD, professor, Head of the Urologic Department No.1, Institute for Urology and Human Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: eabezrukov@rambler.ru. ORCID iD 0000-0002-2746-5962. SPIN-code 2208-2676



Андрогель®

тестостерон 50 мг

Контролируемая терапия дефицита тестостерона

- Физиологические значения концентрации тестостерона без пиков
- Суточные колебания соответствуют циркадным ритмам эндогенного тестостерона



Рекомендации **Европейской Ассоциации урологов по гипогонадизму** призывают:

Используйте гель тестостерона, а не длительно действующие препараты-депо при инициации терапии, так как в этом случае лечение может быть скорректировано или прекращено при необходимости¹

¹. Рекомендации Европейской Ассоциации Урологов по гипогонадизму 2021
<https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/#3>

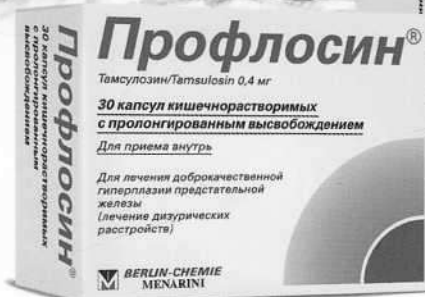
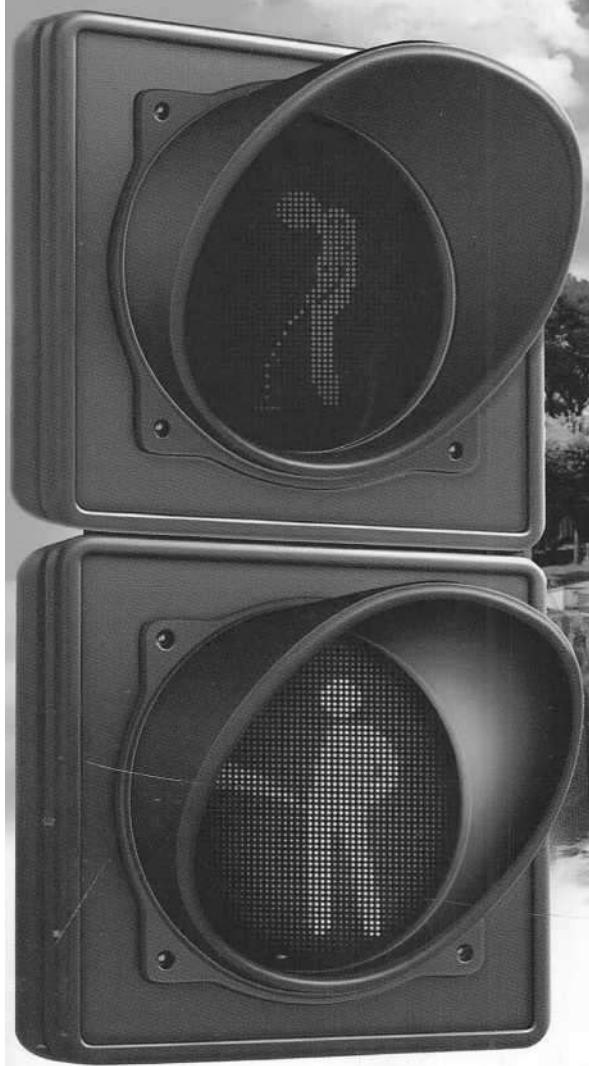
ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.
 Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

BESINS
 HEALTHCARE
 Innovating for Well-being

реклама

ВКЛЮЧИ ЗЕЛЕНЫЙ!



ДЛЯ РАННЕГО ОБЛЕГЧЕНИЯ ДИЗУРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ^{2,3}:

- Тамсулозин от Берлин-Хеми/А. Менарини
- Упаковки по 30 и 100 капсул = 30 или 100 дней непрерывной терапии
- 1 капсула в сутки²



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

1. Распоряжение Правительства РФ от 24.12.2022 N 4173-р «О внесении изменений в перечень лекарственных средств». 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Профлосин® (ОХЛП) от 23.11.2022. 3. Akin Y, et al. //International Urology and Nephrology, 2013 Vol. 45, Issue 1, pp 45-51. 4. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 03.02.2023) (Электронный ресурс) – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 06.02.2023).

Показания к применению: препарат Профлосин показан к применению у взрослых мужчин. Лечение дизурических расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). **Противопоказания:** гиперчувствительность к тамсулозину (в том числе, наличие лекарственного ангионевротического отека в анамнезе) или к любому из вспомогательных веществ (целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1), тальк, триглицерит; краситель железа оксид красный (Е 171), титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид желтый (Е 172), желатин, индигокармин (Е 132), краситель железа оксид черный (Е 172)); ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); печеночная недостаточность тяжелой степени; возраст до 18 лет. **Режим дозирования и способ применения:** по 1 капсуле (0,4 мг) 1 раз в сутки. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, симптоматическая терапия может проводиться длительно. Длительность лечения определяет врач. Внутрь, после завтрака или первого приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя делить на части или размалывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения действующего вещества. **Нежелательные реакции:** нежелательные реакции, возможные на фоне терапии тамсулозином, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны нервной системы:** часто: головокружение; нечасто: головная боль; редко: обморочные состояния. **Нарушения со стороны органа зрения:** частота неизвестна: нечеткость зрения, нарушения зрения. **Нарушения со стороны сердца:** нечасто: «ощущение сердцебиения». **Нарушения со стороны сосудов:** нечасто: ортостатическая гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и органов средостения:** нечасто: ринит; частота неизвестна: эпистаксис (носовое кровотечение). **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** нечасто: запор, диарея, тошнота, рвота; частота неизвестна: сухость во рту. **Нарушения со стороны половых органов и грудной железы:** часто: нарушения эякуляции, ретроградная эякуляция, анэякуляция. очень редко: приапизм. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** нечасто: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; редко: ангионевротический отек; очень редко: синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна: многоформная эритема, эксфолиативный дерматит. **Общие нарушения:** нечасто: астения. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.** ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОФЛОСИН® от 23.11.2022.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
РЕКЛАМА