

# УРОЛОГИЯ



**3**

• МОСКВА •

**2023**

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО УРОЛОГОВ

ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

# УРОЛОГИЯ

Двухмесячный научно-практический журнал

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1923 г.

3

МАЙ-ИЮНЬ

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, СТР.2

ТЕЛ. (ФАКС) (495) 334-43-88

E-MAIL: UROLOGY@BIONIKA-MEDIA.RU

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ: ТЕЛ. (495) 786-25-57

ОТДЕЛ ПОДПИСКИ: ТЕЛ. (495) 332-02-63

**bionika media**

ООО «БИОНИКА МЕДИА ИННОВАЦИИ»

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

Подписные индексы по каталогу АО «Почта России»  
Индекс P9485

Подписные индексы по Объединенному каталогу «Пресса России»  
Индекс 43117

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

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

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

Председатель Совета  
директоров: Красивская И.Г.

Генеральный директор:  
Горяинова О.О.

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

Арт-директор: Лындина М.А.

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

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

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

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

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

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

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

# UROLOGIJA

*Bi-monthly peer-reviewed scientific medical journal*

FOUNDED IN JANUARY 1923

3

MAY-JUNE  
2023

## EDITORIAL BOARD MEMBERS:

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

## EDITORIAL BOARD:

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

## Editorial Office Address

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

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

E-MAIL: UROLOGY@BIONIKA-MEDIA.RU

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

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

**bionika media**

"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. SALYUKOV, PhD (Moscow);  
L. A. SINYAKOVA, Dr.Med.Sci., Prof. (Moscow);  
A. V. STROTSKII, Dr.Med.Sci., Prof. (Minsk);  
Ch. R. CHAPPLE, Prof. (United Kingdom);  
M. P. WIRTH, Prof. (Germany);  
B. U. SHALEKENOV, Corr. Member of NAS of Kazakhstan, Dr.Med.Sci., Prof. (Almaty)

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

Russian Science Citation Index (RSCI): five-year impact factor — 0,700; the two-year impact factor — 0,940.

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

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

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

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

PI №FS77 — 77303 от 10.12.2019

## Founder:

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

## Publisher:

LLC "Bionika Media Innovation"  
117485 Moscow, Obrucheva str., 30/1, building 2  
www.urologyjournal.ru  
www.bionika-media.ru

Chairman of Board of Directors:  
I.G. Krasivskaya

Director General: O.O. Goryainova

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

Art Director: M.A. Lyndina

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

## Advertising:

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

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

## Subscription and distribution:

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

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**В.С. Саенко, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко, Р.В. Пученкин, М.А. Газимиев, П.В. Глыбочко.** Особенности минерального состава мочевых камней в зависимости от региона проживания, пола и возраста в Российской Федерации, Белоруссии и Казахстане ..... 5

**В.В. Протошак, М.В. Паронников, П.А. Бабкин, А.В. Слепцов.** Метафилактика мочекаменной болезни с применением фебуксостата у больных метаболическим синдромом ..... 13

**М.Н. Шатохин, И.М. Холименко, В.И. Беспрозванный, М.Ю. Маврин, Е.Н. Конопля, О.В. Теодорович.** Изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов при серозном и гнойном остром пиелонефрите ..... 21

**Д.Н. Хотько, А.И. Хотько, В.М. Попков, А.И. Тарасенко, А.В. Кулигин, Г.В. Подрезова, А.О. Ефимова.** Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки микроциркуляции почки до и после выполнения перкутанной нефролитотрипсии ..... 28

**Е.В. Кульчавеня, А.И. Неймарк, А.Ю. Цуканов, А.Б. Неймарк, М.В. Раздорская.** Хронический цистит: как продлить безрецидивный период? ..... 34

**Х.С. Ибишев, Е.А. Синельник, Г.А. Магомедов, И.А. Гудима, Е.Г. Журавлева.** Роль электронной микроскопии эякулята в диагностике infertility, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией ..... 42

**Р.В. Салюков, А.А. Камалов, Д.А. Охоботов, М.Е. Чалый, М.В. Фролова.** Применение фезотеродина для профилактики автономной дисрефлексии у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, возникшей после травмы спинного мозга ..... 47

**А.С. Аль-Шукри, Н.И. Дуб, А.В. Максимова, В.С. Конюший, С.Б. Петров.** Оценка эффективности и безопасности применения диспергируемой формы силденафила (50 мг) у мужчин с нарушением эректильной функции ..... 52

**С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, К.В. Сивак, О.Н. Скрябин, В.В. Перепелица, А.С. Катунин, С.Ю. Яшева, А.С. Зайцев.** Эноксапарин натрия как средство фармакологической профилактики послеоперационных венозных тромбоземболических осложнений у пациентов урологического профиля ..... 58

**Р.М. Чотчаев, О.Н. Зубань, М.А. Прокопович.** Анализ хирургических осложнений реконструктивно-пластических операций по классификации Clavien–Dindo ..... 70

### АНДРОЛОГИЯ

**А.А. Камалов, О.Ю. Нестерова, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова, Ю.В. Мареев, Ю.Л. Беграббекова, З.Ш. Павлова, А.Г. Плисюк, Л.М. Самоходская, Е.А. Мершина, Д.А. Охоботов, А.А. Стригунов, Д.Д. Цурская.** Андрогенный статус мужчин при тяжелом течении COVID-19: роль тестостерона и дигидротестостерона [в рамках программы ОСНОВАТЕЛЬ (Особенности течения новой коронавирусной инфекции и варианты терапии больных в зависимости от андрогенного статуса)] ..... 78

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

**V.S. Saenko, A.Z. Vinarov, Yu.L. Demidko, R.V. Puchenkin, M.A. Gazimiev, P. V. Glybochko.** Features of the mineral composition of urinary stones depending on the region of residence, gender and age in the Russian Federation, Belarus and Kazakhstan ..... 5

**V.V. Protoshchak, M.V. Paronnikov, P.A. Babkin, A.V. Sleptsov.** Prevention of urolithiasis using febuxostat in patients with metabolic syndrome ..... 13

**M.N. Shatokhin, I.M. Kholimenko, V.I. Besprozvannyj, M.Y. Mavrin, E.N. Konoplya, O.V. Teodorovich.** Changes in the structural and functional properties of erythrocytes in serous and purulent acute pyelonephritis ..... 21

**D.N. Khotko, A.I. Khotko, V.M. Popkov, A.I. Tarasenko, A.V. Kuligin, G.V. Podrezova, A.O. Efimova.** The use of laser doppler flowmetry to assess the microcirculation of the kidney before and after percutaneous nephrolithotomy ..... 28

**E.V. Kulchavenya, A.I. Neimark, A.Yu. Tsukanov, A.B. Neimark, M.V. Razdorskaya.** Chronic cystitis: how to prolong the relapse-free period? ..... 34

**Kh.S. Ibishev, E.A. Sinelnik, G.A. Magomedov, I.A. Gudima, E.G. Zhuravleva.** The role of electron microscopy of ejaculate in the diagnosis of infertility associated with human papillomavirus infection ..... 42

**R.V. Salyukov, A.A. Kamalov, D.A. Okhobotov, M.E. Chalyi, M.V. Frolova.** Efficacy of fesoterodine for prevention of autonomic dysreflexia in patients with neurogenic dysfunction of the bladder after spinal cord injury ..... 47

**A.S. Al-Shukri, N.I. Dub, A.V. Maksimova, V.S. Konyushiy, S.B. Petrov.** Evaluation of the efficiency and safety of the dispersed form of sildenafil (50 mg) in males with erectile dysfunction ..... 52

**S.V. Popov, R.G. Huseynov, I.N. Orlov, K.V. Sivak, O.N. Skryabin, V.V. Perepelitsa, A.S. Katunin, S.Yu. Yasheva, A.S. Zaitsev.** Enoxaparin sodium for pharmacological prevention of postoperative venous thromboembolic complications in urological patients ..... 58

**R.M. Chotchaev, O.N. Zuban, M.A. Prokopovich.** Analysis of surgical complications of reconstructive plastic surgery according to the Clavien–Dindo classification ..... 70

### ANDROLOGY

**A.A. Kamalov, O.Yu. Nesterova, V.Yu. Mareev, Ia.A. Orlova, Yu.V. Mareev, Yu L. Begrambekova, Z.Sh. Pavlova, A.G. Plisyk, L.M. Samokhodskaya, E.A. Meršina, D.A. Ohobotov, A.A. Strigunov, D.D. Tsurskaya.** Androgenic status of men with severe COVID-19: the role of testosterone and dihydrotestosterone [within the program FOUNDER (features of a new coronavirus infection course and options therapy depending on the androgenic status)] ..... 78



**С.С. Иванов, О.В. Теодорович, С.В. Иванов, А.В. Краснов, Р.С. Овчинников.** Взаимосвязь параметров жесткости полового члена с показателями кровотока в кавернозных артериях .....

87

## ОНКОУРОЛОГИЯ

**М.С. Мосоян, Д.А. Шелипанов, П.А. Федотов, Д.А. Федоров, М.А. Симоненко.** Опыт выполнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии у пациентов после трансплантации сердца .....

92

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

**М.И. Катибов, А.Б. Богданов, З.М. Магомедов, К.Э. Моллаева.** Гигантские камни предстательной железы .....

98

**В.С. Бощенко, Д.А. Маспанов, М.С. Лозовский, Е.Д. Кучина, М.В. Завьялова.** Органосохраняющее лечение стромальной опухоли предстательной железы неопределенного потенциала злокачественности .....

102

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**Б.Г. Гулиев, Ж.П. Авазханов.** Пластика мочеточника буккальным лоскутом: показания, техника, альтернативные методы .....

107

## ЛЕКЦИЯ

**С.А. Кутя, А.В. Еремин, М.А. Алексеев.** Этимология русскоязычных терминов в анатомии мочевой системы .....

114

## ЮБИЛЕЙ

Теодорович Олег Валентинович (к 70-летию со дня рождения) .....

117

## ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Памяти профессора Олега Леонидовича Тиктинского (к 95-летию со дня рождения) .....

118

## НЕКРОЛОГ

Памяти Синяковой Любови Александровны (06.10.1953–13.06.2023) .....

120

**S.S. Ivanov, O.V. Teodorovich, S.V. Ivanov, A.V. Krasnov, R.S. Ovchinnikov.** The relationship between penile hemodynamic parameters in cavernous rteries and penile rigidity

## ONCOURIOLOGY

**M.S. Mosoyan, D.A. Shelipanov, P.A. Fedotov, D.A. Fedorov, M.A. Simonenko.** Experience in performing robot-assisted radical prostatectomy in patients after heart transplantation

## OBSERVATIONS FROM PRACTICE

**M.I. Katibov, A.B. Bogdanov, Z.M. Magomedov, K.E. Mollaeva.** Giant prostate stones: case report

**V.S. Boshchenko, D.A. Maspanov, M.S. Lozovsky, E.D. Kuchina, M.V. Zavyalova.** Organ-sparing treatment of prostate stromal tumor of uncertain malignancy potential

## LITERATURE REVIEWS

**B.G. Guliev, J.P. Avazkhanov.** Ureteroplasty with buccal flap: indications, technique, alternative methods

## LECTURE

**S.A. Kutia, A.V. Eremin, M.A. Alekseev.** Etymology of russian terms in the anatomy of the urinary system

## ANNIVERSARY

Teodorovich Oleg Valentinovich (on the occasion of his 70th birthday)

## MEMORABLE DATES

In memory of Professor Oleg Leonidovich Tiktinsky (on the occasion of his 95th birthday)

## NECROLOGUE

In memory of Lyubov Alexandrovna Sinyakova (06.10.1953–13.06.2023)

В. С. Саенко<sup>1</sup>, А. З. Винаров<sup>1</sup>, Ю. Л. Демидко<sup>1</sup>, Р. В. Пученкин<sup>2</sup>, М. А. Газимиев<sup>1</sup>, П. В. Глыбочко<sup>1,3</sup>

## ОСОБЕННОСТИ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕГИОНА ПРОЖИВАНИЯ, ПОЛА И ВОЗРАСТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, БЕЛОРУССИИ И КАЗАХСТАНЕ

<sup>1</sup> Институт урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; <sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Клинический многопрофильный центр им. Святителя Луки, Симферополь, Республика Крым; <sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для связи: А. З. Винаров — профессор института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: avinarov@mail.ru

*Введение.* Мочекаменная болезнь (МКБ) является распространенным и наиболее дорогостоящим из урологических заболеваний во всех регионах планеты. Изучение распространенности видов мочевого камня на различных территориях страны и мира играет большое значение в предсказании нагрузки на системы здравоохранения в целом и урологическое сообщество в частности, в том числе и в плане расчетов вероятности рецидивирования заболевания даже на фоне эффективно проводимой метафилактической терапии.

*Цель:* оценить распространенность различных видов мочевого камня в различных регионах Российской Федерации, Белоруссии, Казахстана и особенности состава мочевого камня в зависимости от возраста и пола.

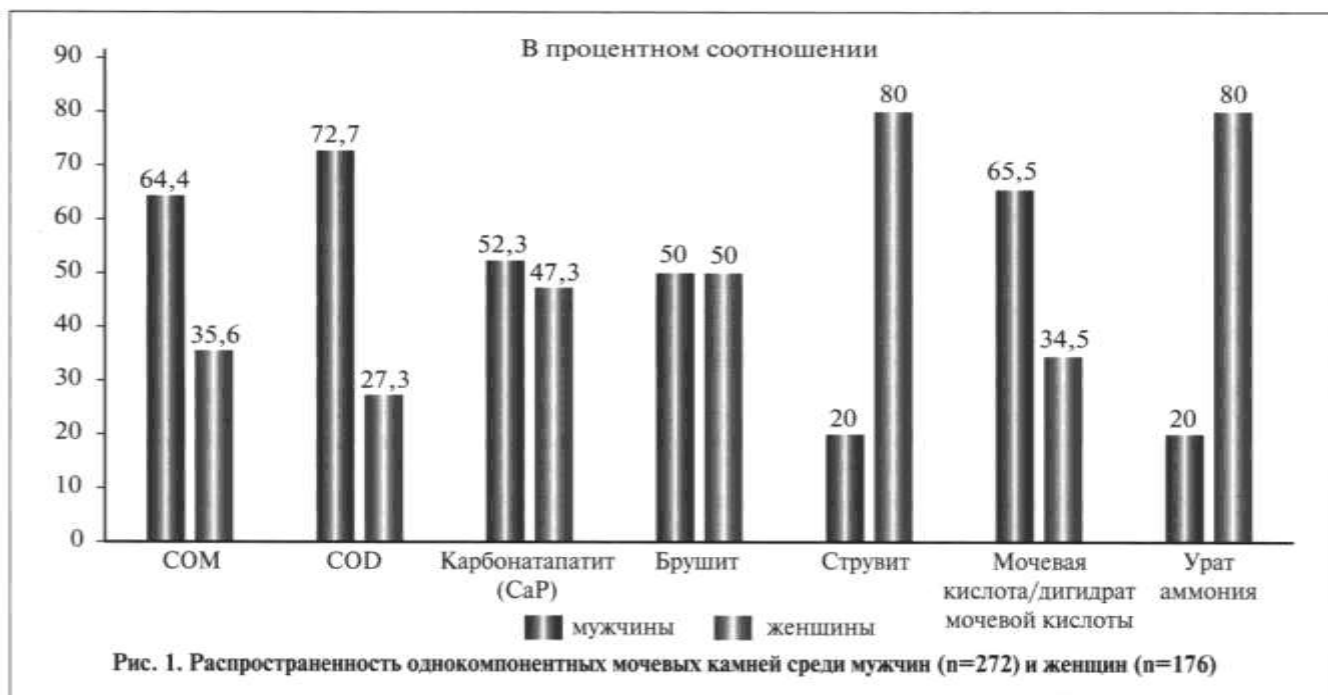
*Материалы и методы.* Исследование основано на данных изучения химического состава 6787 мочевого камня, представленных компанией «ИНВИТРО» в обезличенном виде за 2018–2021 гг. Исследование химического состава камней проводилось методами инфракрасной спектроскопии и/или рентгеновской дифракции.

*Результаты.* Оценена распространенность одно-, двух- и многокомпонентных мочевого камня среди взрослого населения и детей у лиц обоего пола Российской Федерации, республик Казахстан и Белоруссия. Однокомпонентные мочевые камни встречены всего у 6,6 % взрослых и 5,2% детей. Отмечены отдельные закономерности распределения компонентного состава камней в каждом регионе, с возрастом и половой принадлежностью. Пациенты с камнями из СаР, брусита и дигидратом СаОх моложе и имеют более высокие показатели гиперкальциурии, чем пациенты с моногидратом СаОх и мочевой кислотой. Среди пациентов с камнями из мочевой кислоты преобладают мужчины, тогда как среди пациентов с камнями из СаР больше женщин. У детей камни из кальция оксалата моно- и дигидрата (СОМ и СОД) встречались в примерно одинаковом соотношении между мальчиками и девочками, камни из СаР — чаще у девочек (<0,001), из мочевой кислоты (МК) — только у мальчиков. Высокая распространенность СОМ отмечена в возрастной период от 26 до 70 лет среди мужчин и женщин. Камни из МК наиболее часто встречались среди мужчин в возрасте от 31 года до 70 лет, среди женщин — от 41 года до 70 лет. Струвитные камни в женской популяции наиболее часто выявлялись в детском возрасте и возрасте 31–50 лет. Среди двухкомпонентных камней у взрослых наиболее часто встречались смеси СОМ+СОД — 53,9% во все возрастных группах, СОМ+СаР — 15%, СОМ+МК — 10,9%, СОМ+струвит — 10,6%. Присоединение инфекционного компонента отмечено в 34,3% всех случаев. В возрасте от 26 до 70 лет отмечена высокая встречаемость камней из смеси СОМ и МК (с пиком в возрасте 31–60 лет). У детей также преобладали камни из СОМ+СОД — 62,8%, СаОх+СаР — 21,4%, СаОх+струвит — 6%, СаР+струвит — 8,4%. Повсеместно наиболее распространенным сочетанием минералов является СОМ+СОД. Среди многокомпонентных камней самым распространенным было сочетание СОМ+СОД и СаР, которые встречались во всех возрастных группах с максимальными показателями среди мужчин в возрасте 30–50 лет, среди женщин в возрасте 30–40 лет, при стабильных показателях в возрасте 40–60 лет. Камни из СОМ+СОД и струвита наиболее часто определяются в возрасте 31–60 лет.

*Заключение.* Исследование состава мочевого камня имеет важное значение при выборе адекватной тактики метафилактического лечения.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, минеральный состав мочевого камня, распределение по регионам, возрасту, полу

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Саенко В.С., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Пученкин Р.В., Газимиев М.А., Глыбочко П.В. Особенности минерального состава мочевого камня в зависимости от региона проживания, пола и возраста в Российской Федерации, Белоруссии и Казахстане. Урология. 2023;3:5–12  
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.5-12>



**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ) является распространенным и наиболее дорогостоящим из урологических заболеваний во всех регионах планеты. ССЫЛКУ Изучение распространенности видов мочевых камней на различных территориях страны и мира играет большое значение в предсказании нагрузки на системы здравоохранения в целом и урологическое сообщество в частности, в том числе и в плане расчетов вероятности рецидивирования заболевания даже на фоне эффективно проводимой метафилактической терапии.

**Цель:** в связи с вышеуказанным нами предпринята попытка оценки распространенности различных видов мочевых камней в различных регионах Российской Федерации, Белоруссии, Казахстана и особенности изменений состава мочевых камней в зависимости от возраста и пола.

**Материалы и методы.** Исследование основано на данных изучения химического состава 6787 мочевых камней, представленных компанией «ИНВИТРО» в обезличенном виде за 2018–2021 гг. Исследование химического состава камней проводилось методами инфракрасной спектроскопии и/или рентгеновской дифракции. Все полученные данные были обработаны в программе Excel, 2007. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования.** Из 6787 исследованных камней однокомпонентные по минеральному составу камни выявлены у 448 человек обоего пола, что составило 6,6%, двухкомпонентные – в 4005 (59%) наблюдениях, трех- и более компонентные (многокомпонентные) – в 2334 (34,4%). Из общего числа исследованных камней 538 были получены у детей и подростков в возрасте до 25 лет. В этой группе однокомпонентные камни выявлены в 28 случаях, что составило 5,2 %, двухкомпонентные – в 298 (55,4 %), трех- и более компонентные камни обнаружены в 212 (39,4%) случаях. Таким образом, распределение камней по указан-

ным категориям среди взрослых и детей было примерно одинаковым.

Однако среди однокомпонентных камней отмечена существенная разница в минеральном составе у детей и взрослых. В обеих группах преобладали кальцийсодержащие однокомпонентные камни – у 73,4% взрослых и у 71,4% детей. Наиболее распространенным минералом являлся кальция оксалат моногидрат (COM) – 65,8% у взрослых и 46,4% у детей. У взрослых из кальцийсодержащих камней преобладали камни из мочевой кислоты и дигидрата мочевой кислоты (МК/ДМК) – 18,8% и достоверно преобладали среди мужчин, среди детей – «инфекционные» камни – в 25%. Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения инфекционных камней из струвита и урата аммония у девочек (100%).

При оценке распределения по регионам среди взрослого населения повсеместно преобладали камни из кальция оксалата моногидрата (COM), камни из карбонатапатита (CaP) чаще встречались у пациентов в Южном, Уральском и Приволжском федеральных округах (ФО), камни из мочевой кислоты (МК/ДМК) – в республиках Крым, Казахстан; Северо-Кавказском, Дальневосточном ФО и в Москве, урат аммония – у больных в Республике Белоруссия и Приволжском ФО, струвит – в республиках Казахстан, Белоруссия; Сибирском, Приволжском и Северо-Западном ФО и Москве. По детскому контингенту такой информации нам получить не удалось.

При оценке распределения камней по гендерному признаку отмечено, что камни из COM и камни из МК/ДМК среди мужчин встречались чаще, чем среди женщин, – 64,4 против 35,6% ( $p < 0,001$ ) и 65 против 35% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Камни из струвита чаще выявляли у женщин (80%), чем у мужчин ( $p < 0,001$ ), камни из CaP незначительно чаще встречались у мужчин – 47 против 53% у женщин ( $p = 0,397$ ) (рис. 1).

У детей камни из кальция оксалата моно- и дигидрата (COM и COD) встречались примерно в одинаковом соотношении между мальчиками и девочками, камни из CaP – чаще у девочек ( $< 0,001$ ), из мочевой кислоты (МК) – только у мальчиков.

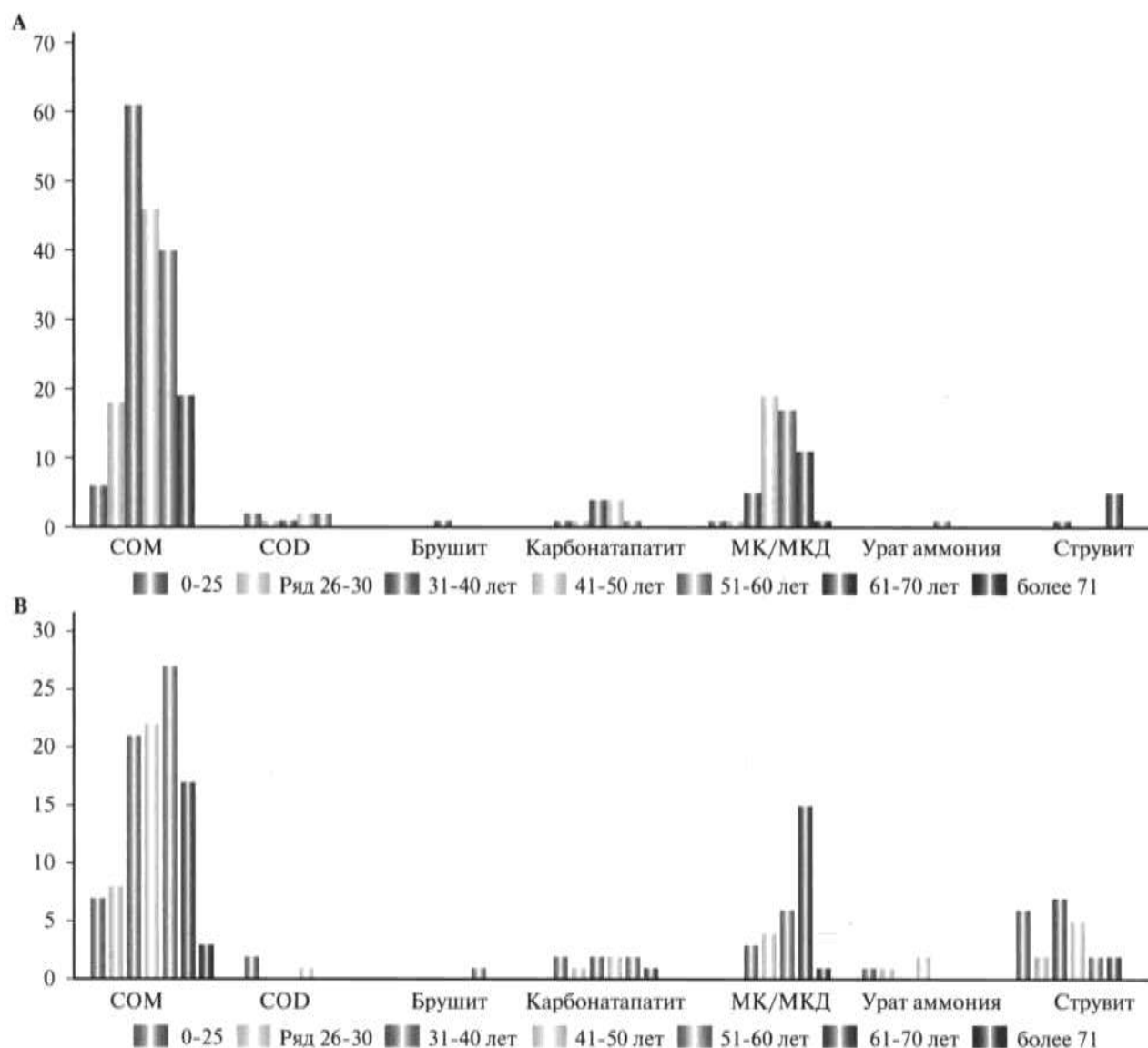


Рис. 2. Распределение однокомпонентных камней по возрасту среди мужчин (А, n=273) и среди женщин (Б, n=175)

При оценке соотношения типов мочевых камней с возрастом отмечена высокая распространенность COM в возрастной период от 26 до 70 лет среди мужчин и женщин. Камни из МК наиболее часто встречались среди мужчин в возрастной период от 31 года до 70 лет, среди женщин – от 41 года до 70 лет. Струвитные камни в женской популяции наиболее часто выявлялись в детском возрасте и в возрасте 31–50 лет (период сексуальной активности). Отмечено увеличение струвитного камнеобразования среди мужчин старше 61 года, возможно, обусловленное развитием осложнений, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (рис. 2).

Двух- и более компонентные камни представляли собой различные композиции минералов с преобладанием кальция и встречались как среди взрослых, так и среди детей. При оценке конкрементов данных групп на первое место ставился минерал с наибольшим присутствием в составе камня.

Среди двухкомпонентных камней у взрослых наиболее часто встречались смесь COM+COD – 53,9%, COM+CaP – 15%, COM+МК – 10,9%, COM+струвит – 10,6%. Присоединение инфекционного компонента отмечено в 34,3% всех случаев.

У детей также преобладали камни из COM+COD – 62,8%, CaOx+CaP – 21,4%, CaOx+струвит – 6%, CaP+струвит – 8,4%. Повсеместно наиболее распространенным сочетанием минералов является COM+COD – от 67,3% (Сев.-Кавказский ФО) до 45,7% (Дальневосточный ФО). С приблизительно равной частотой встречается сочетание COM+CaP и COM+струвит. Смесь COM+МК наиболее часто встречается в Республике Казахстан, Центральном, Уральском, Сибирском, Северо-Кавказском, Северо-Западном ФО и Москве.

Доля камней из смеси кальция (COM и COD) в общей массе составила 53,9%, среди мужчин частота выявления данного сочетания достигала 67,4% против 32,6 среди женщин ( $p<0,001$ ). Камни из COM и CaP составили 15% всех двухкомпонентных камней при почти равномерном распределении среди мужчин и женщин – 49,1 и 50,9% соответственно ( $p=0,778$ ).

Сочетание COM+струвит чаще встречалось среди мужчин – 60,8%/39,2% ( $p=0,002$ ). COD+струвит, CaP+струвит – среди женщин ( $p<0,001$ ), что скорее всего обусловлено более высокими значениями pH мочи, инфекциями мочевыводящих путей (рис. 3).



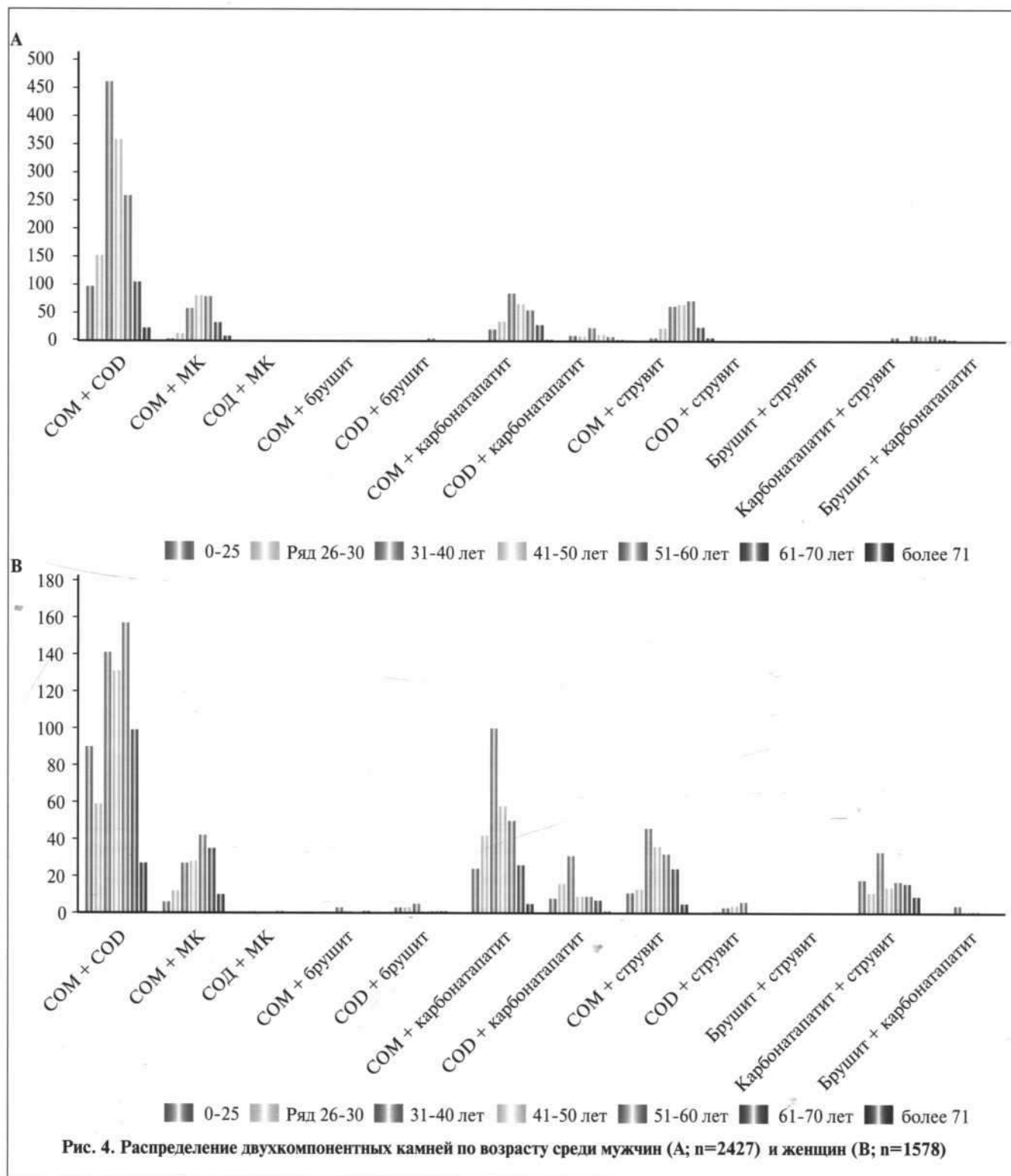


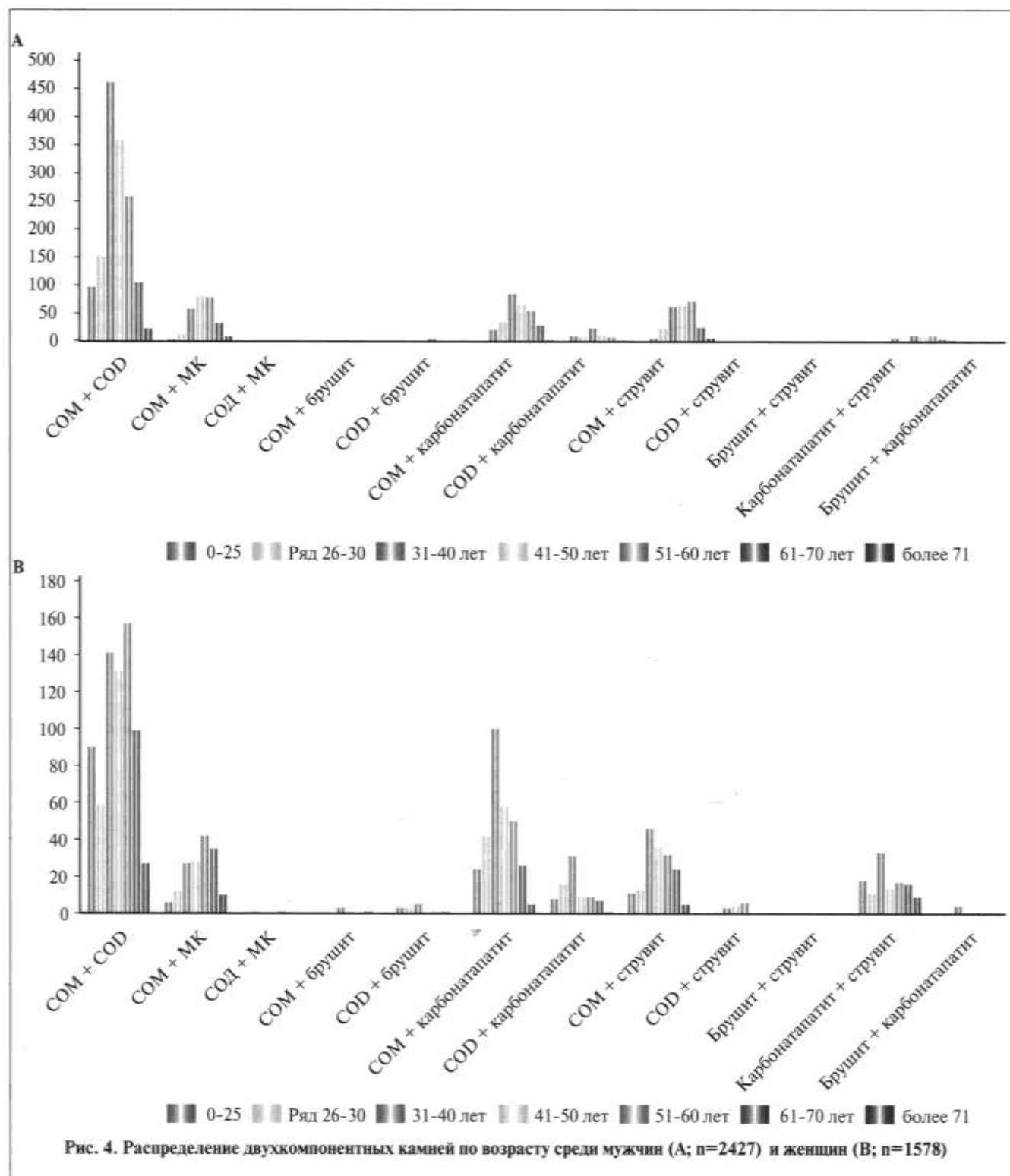
Рис. 4. Распределение двухкомпонентных камней по возрасту среди мужчин (А; n=2427) и женщин (В; n=1578)

Высокое распространение конкрементов из COM и COD отмечено во всех возрастных группах. Снижение частоты встречаемости данного сочетания отмечается в возрасте старше 70 лет. В возрасте от 26 до 70 лет отмечена высокая встречаемость камней из COM и МК (пиком в возрасте 31 – 60 лет). Во всех возрастных группах имеет место высокое распространение смешанных камней из COM и CaP, COM и струвита, CaP и струвита (присоединение фосфатного компонента) (рис. 4).

Среди детей присоединение фосфатного компонента (брусшит, карбонатапатит и струвит) достоверно чаще встре-

чалось у девочек ( $p < 0,001$ ). Сочетание COM+COD немного чаще отмечено у мальчиков ( $p = 0,572$ ).

Среди многокомпонентных мочевых камней ( $n = 2334$ ) самым распространенным было сочетание COM+COD и CaP – 90,4%, следующим по частоте встречаемости в данной группе было сочетание COM+COD и струвита – 6,6%. Сочетание COM+COD и CaP распространено примерно равномерно во всех регионах и составляло от 88,5 до 100% исследованных камней. Сочетание COM+COD и струвита встречается почти равномерно во всех регионах (от 3% (в Южном ФО) до 11,8% (Приволжский ФО). При оценке



распределения многокомпонентных мочевых камней среди мужчин и женщин (1408/926) сочетание COM+COD и (CaP) чаще встречалось среди мужчин – 60,2% против 39,8 у женщин ( $p=0,005$ ). Сочетание COM+COD и струвита преобладало среди мужчин – 60,1% против 39,9 у женщин ( $p=0,005$ ). Остальные типы многокомпонентных камней встречались с частотой от 0,8 до 1,3% исследований с некоторым преобладанием среди мужчин.

При оценке распределения многокомпонентных камней по возрастным группам отмечено, что смесь COM+COD и CaP встречалась во всех возрастных группах, максимальные

показатели среди мужчин в возрасте 30–50 лет, среди женщин в возрасте 30–40 лет, при стабильных показателях в возрасте 40–60 лет. Камни из COM+COD и струвита наиболее часто определяются в возрасте 31–60 лет. По-видимому, формирование данных каменных композиций связано с образованием начального камня на бляшке Рендалла при наличии множественных метаболических нарушений и последующем присоединении воспалительного процесса или ошелачивании мочи по различным причинам, а также бесконтрольного приема антибактериальных препаратов и роста региональной резистентности к ним. Примесь моче-

вой кислоты к кальций-оксалатному конкременту наиболее часто встречается в возрасте 41–70 лет.

У детей в целом определяется сходная ситуация: наиболее распространенным многокомпонентным по составу камнем являлась смесь COM+COD и CaP – 88,2%, вторыми по частоте встречаемости были камни из смеси COM+COD и струвита – 9,9%. Смесь COM+COD и CaP встречалась почти равномерно среди мальчиков (50,3%) и девочек (49,7%), камни из смеси COM+COD и струвита достоверно чаще встречались у девочек – 61,9% против 38,1 мальчиков ( $p < 0,001$ ).

**Обсуждение.** Мочекаменная болезнь распространена во всех регионах планеты. И за последние десятилетия имеет выраженную тенденцию к существенному прогрессированию как в развитых, так и в развивающихся странах. Указанная тенденция обусловлена множественными причинами, включая накопление как генетических факторов развития заболевания, так и факторов, связанных с изменением множественных экологических влияний. Экономические расчеты свидетельствуют о прогрессивном росте затрат на лечение МКБ. По оценкам проекта «Урологические заболевания в Америке», проведенного в 2012 г., стоимость лечения МКБ в настоящее время достигает 10 млрд долл., что делает МКБ одним из самых дорогих урологических заболеваний [1]. Предварительные расчеты предполагают увеличение затрат на лечение МКБ в США к 2030 г. до 15 млрд [2], при этом указанные расчеты не включают финансовых потерь «из-за потери трудоспособности». Исследования, проведенные в Великобритании, показывают, что затраты на лечение МКБ сопоставимы со стоимостью первичного комбинированного лечения рака мочевого пузыря и предстательной железы во всей Великобритании [3].

Многолетние наблюдения указывают на более высокую заболеваемость МКБ среди мужчин. Однако за последние десятилетия отмечается существенное изменение гендерных особенностей заболеваемости МКБ [4]. Имеются свидетельства различий состава мочевых камней в различных возрастных группах [5, 6]. На заболеваемость и распространенность МКБ кроме вышеперечисленных факторов камнеобразования влияют сезонные колебания температуры, генетика, вода, температура окружающей среды, широта, загрязнение, достаток, доступность технологий, пищевые привычки и образ жизни [7–11].

Одним из ведущих факторов принятия решений по метафилактике и лечению МКБ является химический состав мочевого камня. Полученные нами данные исследования показывают, что однокомпонентные мочевые камни встречаются не часто: у 6,6% взрослых и у 5,2% детей. Однако в литературе имеются указания, что однокомпонентные камни встречаются у 30% детей, преимущественно состоят из кальция оксалата [12]. В исследованной нами популяции преобладали смешанные двух- и многокомпонентные мочевые камни. Этот факт безусловно указывает на необходимость инструментального исследования удаленных или отошедших мочевых камней. Клинические рекомендации большинства урологических ассоциаций мира предлагают изучать состав мочевого камня с помощью инфракрасной спектроскопии или рентгеновской дифракции. Эти методы позволяют определять химическую природу составляющих камня и давать полуколичественную оценку их соответствующих пропорций. Визуальное определение состава, особенно многокомпонентных мочевых камней даже с использованием эндоскопических методик недостаточно информативно и требует дальнейшего изучения.

Проведенные исследования свидетельствуют, что эндоскопическое распознавание камней представляет собой серьезную проблему. Лишь немногие урологи обладают достаточным опытом, чтобы проводить диагностику, сравнимую с морфо-конституциональным анализом [13, 14]. К сожалению, в настоящее время в случае проведения мелкодисперсной фрагментации камней применение морфо-конституционального метода, предложенного M. Daudon et al. [15], не представляется возможным [15]. Так как этот метод подразумевает комплексный подход, сочетающий тщательное морфологическое исследование поверхности и среза камней с подробным анализом спектроскопических данных местоположения минералов, кристаллической фазы и соответствующей пропорции компонентов камня. Белорусские исследователи предложили метод качественного экспресс-анализа мочевого камня, основанный на комбинированной оптической микроскопии образца, качественных химических реакциях и химических реакциях повторного отложения с последующей микроскопией образовавшегося кристалла [16]. Данная методика показала доступность реализации, малые финансовые затраты и достаточную информативность. В настоящее время появился и развивается новый междисциплинарный подход к изучению мочевых камней – GeoBioMed, объединяющий области геологии, биологии и медицины, который показывает, что камни в почках, состоящие из минералов, богатых кальцием, выпадают в результате совокупности повторяющихся событий кристаллизации, растворения и перекристаллизации, являющихся результатом тех же фундаментальных природных процессов, что и управляли биоминерализацией миллиарды лет на Земле. Идеи GeoBioMed определяют ранее не изученные стратегии разработки и тестирования новых клинических методов лечения для профилактики и лечения камней в почках [17].

Среди исследованных камней преобладали камни, полученные от пациентов мужского пола, и камни с преобладающим содержанием кальция. Определяются особенности типов камнеобразования в различных обследованных регионах, по-видимому обусловленные климатическими и пищевыми особенностями, а также гендерной принадлежностью. Особое значение имеет исследование состава мочевых камней у детей, так как дети с нефролитиазом представляют собой многолетнюю угрозу повторного появления камней в течение жизни (высокий риск рецидива). Частота риска развития рецидива у них достигает 50% через 3 года наблюдения [18, 19].

Информация о химическом составе камня позволяет предположить характерные метаболические нарушения у конкретного пациента. Преобладание моногидратной формы кальция оксалата (COM) связано с повышенным содержанием оксалата в моче, тогда как дигидратная форма (COD) обусловлена гиперкальциурией. Исследование J. E. Brinkman et al. [20] показывает, что однокомпонентный состав конкрементов коррелирует с определенными характеристиками мочи и клиническими данными. Пациенты с CaP, брусшитом и дигидратом СаОх моложе и имеют более высокие показатели гиперкальциурии, чем пациенты с моногидратом СаОх и мочевой кислотой. Среди пациентов с камнями из мочевой кислоты преобладают мужчины, тогда как среди пациентов с камнями из СаР больше женщин. У пациентов с брусшитом отмечается самая высокая распространенность первичного гиперпаратиреоза [20]. Полученные данные ориентировочно позволяют определять диетические и/или фармакологические рекомендации и помогать в принятии эмпирических клинических реше-

ний. В настоящее время известно, что сложное множество факторов, отличных от простой химии мочи, влияет на образование камней, включая продукты деградации белка, клеточные реакции и даже вероятное присутствие микробиома почек [21, 22]. Более того, различные состояния здоровья человека, включая обезвоживание, беременность, диетические пристрастия, диабет, гипертонию, ожирение, генетику и климат, также влияют на образование камней в почках [7, 8, 23–26]. Данные факты являются дополнительным свидетельством необходимости исследования состава мочевых камней и проведения полноценной индивидуальной метаболической оценки с целью выполнения эффективного метафилактического лечения [7, 8, 23–26].

**Заключение.** Анализ камней имеет хотя и ограниченную, но потенциально значимую роль в упрощенной оценке метаболических нарушений у конкретного пациента. Камни с преобладанием оксалата кальция являются наиболее распространенным типом камней. Данное обстоятельство может свидетельствовать о широком распространении нарушений кальциевого обмена, обусловленных множеством причин. Однако регион проживания, возраст и пол оказывают заметное влияние на тип образующегося камня. Знание общих тенденций изменения типов камнеобразования среди мужчин и женщин в зависимости от возраста может играть важную роль в определении подходов к метафилактике. Изучение распространенности видов мочевых камней на различных территориях страны и мира играет важную роль в предсказании нагрузки на системы здравоохранения в целом и урологическое сообщество в частности, в том числе и в плане расчетов вероятности рецидивирования заболевания и затрат на лечение. От состава мочевых камней зависит выбор адекватной тактики эффективной метафилактики. Увеличение объемов исследования мочевых камней может представить значительную информацию об имеющихся метаболических нарушениях и сопутствующих заболеваниях конкретного пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Litwin M.S., Saigal C. US Government Printing Office; Washington, DC: 2012. Urologic diseases in America. [Google Scholar].
2. Antonelli J.A., Maalouf N.M., Pearle M.S., et al. Use of the National Health and Nutrition Examination Study to Calculate the Impact of Obesity and Diabetes on Cost and Prevalence of Urolithiasis in 2030. *European Urology*. 2014; 66:724–729. Doi:10.1016/j.eururo.2014.06.036.
3. Geraghty R.M., Cook P., Walker V., Somani B.K. Evaluation of the Economic Burden of Kidney Stone Disease in the UK: A Retrospective Cohort study with a mean follow-up of 19 years. *BJU International*. 2020;125(Issue 4):586–594.
4. Scales C.D., Jr., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney stones in the United States. *European urology*. 2012;62(1):160–165.
5. Knoll T., Schubert A.B., Fahlenkamp D., Leusmann D.B., Wendt-Nordahl G., Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol*. 2011;185(4):1304–1311. Doi: 10.1016/j.juro.2010.11.073.
6. Trinchieri A., Coppi F., Montanari E., Del Nero A., Zanetti G., Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol*. 2000;37(1):23–25. Doi: 10.1159/000020094.
7. Pietro Manuel Ferraro, Eric N Taylor, Gary C Curhan. Factors associated with sex differences in the risk of kidney stones. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Feb 9; gfac037. doi: 10.1093/ndt/gfac037. Online ahead of print.
8. Goldfarb D.S., Avery A.R., Beara-Lasic L., Duncan G.E., Goldberg J. A Twin Study of Genetic Influences on Nephrolithiasis in Women and Men. *Kidney International Reports*. 2019;4:535–540.
9. Pytel A.Ya., Shubladze I. In About the geographical prevalence of urolithiasis on the globe. *Urology and Nephrology 1966*. Russian (Пытель А.Я., Шубладзе И.В. О географической распространенности мочекаменной болезни на земном шаре. *Урология и нефрология 1966*. УДК 610-61/63-003.7-036.21).
10. Wong Y., Cook P., Roderick P., Somani B.K. Metabolic Syndrome

and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature; <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2015.0567> <https://doi.org/10.1089/end.2015.0567>

11. Zhang Y., Long G., Ding B., Sun G., Ouyang W., Liu M., Ye Z., Xu H., Li H. The impact of ambient temperature on the incidence of urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 2019.
12. Katarzyna Jobs, Magda Rakowska, Aleksandra Paturej. Urolithiasis in the pediatric population - Current opinion on epidemiology, pathophysiology, diagnostic evaluation and treatment. *Journal of mother and child*. 2021;22(2):201–208. Doi: 10.34763/devperiodmed.20182202.201208.
13. Jonathan El Beze, Charles Mazeaud, Christian Daul, Gilberto Ochoa-Ruiz, Michel Daudon, Pascal Eschwège, Jacques Hubert. Evaluation and understanding of automated urinary stone recognition methods. *BJU Int*. 2022;130(6):786–798. Doi: 10.1111/bju.15767.
14. Joseph H. Randall, Bristol B. Whiles, Raphael V. Carrera, William E. Ito, Jeffrey A. Thompson, David A. Duchene, Donald A. Neff, Wilson R. Molina. On the rocks: can urologists identify stone composition based on endoscopic images alone? A worldwide survey of urologists. *World Journal of Urology*. 2023;41(2):575–579. Doi: 10.1007/s00345-022-04269-9.
15. Michel Daudon, Arnaud Dessombz, Vincent Frochet, Emmanuel Letavernier, Jean-Philippe Haymann, Paul Jungers, Dominique Bazin. Comprehensive morpho-constitutional analysis of urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *C. R. Chimie* 19 (2016) 1470e1491. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2016.05.008>
16. Nitkin D.M., Yurakha T.M., Gres A.A., Gres N.A., Solovoy O.M. Diagnostic possibilities of qualitative express-analysis of the mineralogical composition of uroliths. *Urologiya*. 2021;6:14–19. Russian (Ниткин Д.М., Юраха Т.М., Грес А.А., Грес Н.А., Соловей О.М. Диагностические возможности качественного экспресс-анализа минералогического состава уролитов. *Урология* 2021;(6):14–19).
17. Mayandi Sivaguru, Jessica J. Saw, Elena M Wilson, John C. Lieske, Amy E. Krambeck, James C. Williams, Michael F. Romero, Kyle W. Fouke, Matthew W. Curtis, Jamie L. Kear-Scott, Nicholas Chia, Bruce W. Fouke. Human kidney stones: a natural record of universal biomineralization. *Nat Rev Urol*. 2021;18(7):404–432. Doi: 10.1038/s41585-021-00469-x.
18. Robert Medeiros, Neil J. Palorian, Amy Pan, Andrea Moyer, Jonathan S. Ellison. Risk factors for subsequent stone events in pediatric nephrolithiasis: A multi-institutional analysis. *J Pediatr Urol*. 2021;S1477-5131(21)00568-4. Doi: 10.1016/j.jpuro.2021.11.012.
19. Yi Li, David Bayne, Scott Wiener, Justin Ahn, Marshall Stoller, Thomas Chi. Stone formation in patients less than 20 years of age is associated with higher rates of stone recurrence: Results from the Registry for Stones of the Kidney and Ureter (ReSKU). *J Pediatr Urol*. 2020;16(3):373.e1–373.e6. Doi: 10.1016/j.jpuro.2020.03.014.
20. John E. Brinkman, Tim Large, Charles U. Nottingham, Christa Sloughton, and Amy E. Krambeck. *Journal of Endourology* VOL. 35, NO. 10 | General Research Normal Clinical and Metabolic Correlates of Pure Stone Subtypes. <https://doi.org/10.1089/end.2020.1035>
21. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M. & Belzer C. (2012). The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2, 104. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00104>;
22. Denburg M.R., Koepsell K., Lee J.-J., Gerber J., Bittinger K., Tasian G.E. Perturbations of the Gut Microbiome and Metabolome in Children with Calcium Oxalate Kidney Stone Disease. *JASN* 2020. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019101131>
23. epeda Delgado M., López Izquierdo R., Amón Sesmero J.H., Del Pozo Vegas C., Álvarez Manzanarez J. Epidemiological Characteristics of Renal Colic and Climate-Related Causes in a Continental Area in Spain. *Urol Int*. 2015;95(3):309–13.
24. Meria P., Hadjadj H., Jungers P., Daudon M., Members of the French Urological Association Urolithiasis Committee. Stone formation and pregnancy: pathophysiological insights gained from morphoconstitutional stone analysis. *J Urol*. 2010; 183:1412–1416.
25. Reinstatler L., Khaleel S., Pais V.M.Jr. Association of pregnancy with stone formation among US women: A National Health and Nutrition Examination Survey analysis 2007–2012. *J Urol*. 2017;198(2):389–393. Doi: 10.1016/j.juro.2017.02.3233
26. Ferraro P.M., Marano R., Primiano A., Gervasoni J., Bargagli M., Rovere G., Bassi P.F., Gambaro G.J. Nephrol. Stone composition and vascular calcifications in patients with nephrolithiasis. 2019;32(4):589–594. Doi: 10.1007/s40620-019-00619-w.

Поступила 11.01.2023

Принята в печать 26.02.2023

Received 11.01.2023

Accepted 26.02.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.



FEATURES OF THE MINERAL COMPOSITION OF URINARY STONES DEPENDING ON THE REGION OF RESIDENCE, GENDER AND AGE IN THE RUSSIAN FEDERATION, BELARUS AND KAZAKHSTAN

V.S. Saenko<sup>1</sup>, A.Z. Vinarov<sup>1</sup>, Yu.L. Demidko<sup>1</sup>, R.V. Puchenkin<sup>2</sup>, M.A. Gazimiev<sup>1</sup>, P.V. Glybochko<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Urology and Human Reproductive Health, after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Clinical Multidisciplinary Center named after St. Luke, Simferopol, Republic of Crimea; <sup>3</sup>FGAOU HE First Moscow State University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Contact author: A.Z. Vinarov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; e-mail: avinarov@mail.ru

**Introduction:** Urolithiasis (UCD) is the most common and most expensive urological disease in all regions of the planet. The study of the prevalence of types of urinary stones in different areas of the country and the world plays an important role in predicting the burden on the health care system as a whole and the urological community, including in terms of calculating the probability of recurrence of the disease, even against the background of effective metaphylactic therapy.

**Purpose:** in connection with the above, we made an attempt to assess the prevalence of various types of urinary stones in various regions of the Russian Federation, Belarus, Kazakhstan and the dynamics of changes in the composition of urinary stones depending on age and gender.

**Materials and methods:** the study is based on data from a study of the chemical composition of 6787 urinary stones, presented by INVITRO in an anonymized form for the period 2018–2021. The study of the chemical composition of stones was carried out by infrared spectroscopy and/or X-ray diffraction.

**Results.** The prevalence of one-, two- and multi-component urinary stones of the adult population and children in both sexes of the Russian Federation, the Republics of Kazakhstan and Belarus was estimated. Separate regularities in the distribution of the component composition of stones in each region, with age and gender, were noted.

**Conclusion.** The study of the composition of urinary stones is important in choosing an adequate tactic for metaphylactic treatment.

**Key words:** urolithiasis, mineral composition of urinary stones, distribution by region, age, sex.

*The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Saenko V.S., Vinarov A.Z., Demidko Yu.L., Puchenkin R.V., Gazimiev M.A., Glybochko P.V. Features of the mineral composition of urinary stones depending on the region of residence, gender and age in the Russian Federation, Belarus and Kazakhstan. Urologia. 2023;3:5–12*

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.5-12>

**Информация об авторах:**

Саенко В.С. — д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: Saenko\_vs@mail.ru

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

Демидко Ю.Л. — д.м.н., врач-уролог ЛДО Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия; e-mail: demidko1@mail.ru

Пученкин Р.В. — врач-уролог, Клинический многопрофильный центр им. Святителя Луки. ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым; e-mail: puchenkin.r.v.doc@mail.ru

Газимиев М.А. — д.м.н., профессор, заместитель директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Глыбочко П.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), директор Института урологии и репродуктивного здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Information about authors:**

Saenko V.S. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; e-mail: Saenko\_vs@mail.ru

Vinarov A.Z. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; e-mail: avinarov@mail.ru

Demidko Yu.L. — Doctor of Medical Sciences, Urologist, LDO Institute of Urology and Human Reproductive Health, First Moscow State Medical University, after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; e-mail: demidko1@mail.ru

Puchenkin R.V. — Urologist Clinical Multidisciplinary Center named after St. Luke, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea; e-mail: puchenkin.r.v.doc@mail.ru

Gazimiev M.A. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Glybochko P.V. — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov (Sechenov University), Director of the Institute of Urology and Reproductive Health of the First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov, Moscow, Russia



# МЕТАФИЛАКТИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕБУКСОСТАТА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: В. В. Протошак — д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; e-mail: protoshakurology@mail.ru

**Введение.** Мочекаменная болезнь является хроническим рецидивирующим заболеванием. Разработка новых методов ее патогенетического лечения и профилактики остается приоритетной задачей практической урологии.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность и безопасность препарата Фебуксостат-СЗ, сформулировать рекомендации по его назначению больным мочекаменной болезнью.

**Материалы и методы.** Проведен анализ клинических наблюдений 525 пациентов с уролитиазом. На основании комплексного обследования больные были разделены на две группы: к первой отнесены пациенты ( $n=231$ ), страдавшие мочекаменной болезнью и метаболическим синдромом, ко второй ( $n=294$ ) — с уролитиазом без проявлений системных обменных нарушений. В обеих группах в зависимости от минерального состава камней помимо общих мероприятий проводилась специфическая метафилактика, которая включала назначение диетического режима и противорецидивной медикаментозной терапии.

**Результаты.** Экскреция мочевой кислоты через 6 мес. противорецидивной терапии в группе пациентов с мочекаменной болезнью и метаболическим синдромом уменьшилась с  $9,8 \pm 1,8$  до  $3,9 \pm 1,1$  ммоль/л, выделение с мочой цитратов и кислотность мочи возросли с  $0,8 \pm 0,6$  до  $2,5 \pm 0,8$  ммоль/л и с  $5,4 \pm 0,5$  до  $6,3 \pm 0,5$  соответственно, а концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови снизилась с  $451,4 \pm 15,1$  до  $385,2 \pm 16,2$  ммоль/л также через полгода лечения. В группе больных, которым помимо назначения метафилактики проводилась коррекция метаболического синдрома, экскреция мочевой кислоты через 3 мес. снизилась в 2 раза: с  $9,7 \pm 1,9$  до  $5,0 \pm 1,2$  ммоль/л, pH мочи и экскреция цитратов возросла с  $5,4 \pm 0,4$  до  $6,3 \pm 0,5$  и с  $0,8 \pm 0,5$  до  $2,3 \pm 1,0$  ммоль/л, при этом гиперурикемия уменьшилась с  $459,5 \pm 17,7$  до  $370,9 \pm 15,1$  ммоль/л через 6 мес. лечения.

**Заключение.** Применение Фебуксостата-СЗ в комплексной терапии МКБ показало высокую эффективность в отношении нормализации кислотности мочи, уровня суточной экскреции и сывороточной концентрации мочевой кислоты, а также удовлетворительную переносимость и минимальный профиль побочных явлений.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, метаболический синдром, гиперурикемия, метафилактика, Фебуксостат-СЗ

Для цитирования: Протошак В.В., Паронников М.В., Бабкин П.А., Слепцов А.В. Метафилактика мочекаменной болезни с применением Фебуксостата у больных с метаболическим синдромом. Урология. 2023;3:13–20

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.13-20>

**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ, нефро- и уролитиаз) наряду с прочими заболеваниями современной цивилизации является одним из наиболее часто встречающихся патологических состояний. Результаты эпидемиологических исследований подтверждают ее повсеместное распространение с выявлением в отдельных странах мира у 10–15% населения [1–5]. В России за последние десятилетия также наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с МКБ [6–8]. Так, в период с 2007 по 2010 г. число больных выросло на 33 919 человек (до 750 539), прирост общей заболеваемости составил 4,9%. Количество новых случаев выросло на 5269, при этом прирост первичной заболеваемости составил 2,8%. О. И. Аполихин и соавт. отметили прирост числа пациентов с МКБ в Российской Федерации с 2002 по 2014 г. на 34,5% (с 629 453 до 846 570) [8]. Показатель числа зарегистрированных больных в 2014 г. составил 578,8 на 100 тыс. населения. Доля заболевания среди всех урологических недугов достигла около 40% [9].

Рост заболеваемости уролитиазом наблюдается независимо от возраста, пола и расового происхождения [3].

Одним из отягощающих факторов течения нефролитиаза, из-за которого его по праву относят к хроническим заболеваниям, является частое рецидивирование. В течение первых пяти–десяти лет после первого эпизода болезни частота повторного камнеобразования достигает 50–75% [10, 11]. Согласно номограмме риска рецидивного камнеобразования ROKS (Recurrence of Kidney Stone), данный показатель составляет 11% в течение 2 лет, 20% — в течение 5, 31% — в течение 10 и 39% — в течение 15 лет [12]. В свою очередь активная метафилактика МКБ достаточно эффективна и способна снизить риск рецидива примерно на 50% [13]. Проведение профилактических мероприятий позволяет сокращать количество обращений за экстренной и хирургической помощью на 40 и 20% соответственно [14].

Современный всеобъемлющий арсенал аппаратных и инструментальных возможностей, расходных медицин-

ских принадлежностей и лекарственных препаратов вывел диагностику и лечение уrolитиаза на принципиально инновационный уровень оказания медицинской помощи. Доля пациентов, избавившихся от камня за одну плановую госпитализацию, достигает 90%, а клинически значимые осложнения встречаются не чаще 15–20% наблюдений [6, 9]. В то же время на протяжении последних десятилетий каких-либо существенных фундаментальных и прикладных изысканий в области теории камнеобразования и нового патогенетического лечения МКБ получено не было. Появление уrolита как конечного звена нарушенного обмена веществ, вероятно, связано с абсолютным множеством разных внешних и внутренних причин, каждую из которых крайне сложно определить в качестве ключевой у конкретного индивида. Полиэтиологичность и частое сочетание с сердечно-сосудистыми, эндокринными и желудочно-кишечными заболеваниями позволили многим исследователям соотнести мочевое камнеобразование с метаболическим синдромом, принимая во внимание общность механизмов возникновения патологических состояний [15, 16]. Более того, ряд работ предлагает рассматривать нефролитиаз в качестве одного из компонентов синдрома нарушения обмена веществ [17, 18].

Наиболее доказанная патогенетическая связь прослеживается между метаболическим синдромом и уратной формой МКБ [19]. Пациенты с индексом массы тела (ИМТ) > 33,1 кг/м<sup>2</sup> имеют очень высокий риск формирования мочекислых камней ([OR] 6,5;  $p < 0,001$ ), по сравнению с общей популяцией (15–20%) частота их выявления возрастает до 63% [20]. Инсулинорезистентность, гипергликемия, сахарный диабет 2 типа и гипертриглицеридемия приводят к эффекту «липотоксичности» и повреждению почечного канальцевого эпителия. Ацидификация мочи вследствие снижения секреции ионов аммония и повышение общей экскреции кислот способствуют кристаллизации мочевой кислоты. Медикаментозное подщелачивание мочи является хорошо доказанным и широко применяемым подходом к профилактике и литолузу существующих камней [21, 22]. Однако возможности патогенетической лекарственной коррекции нарушений пуринового обмена, приводящих к гиперурикемии, гиперурикемии, снижению pH мочи и как следствие — к мочекислому уrolитиазу, у больных метаболическим синдромом остаются малоизученными.

Недостаточная освещенность изложенных вопросов послужила поводом к проведению проспективного исследования, целью которого стала оценка эффективности и безопасности селективного ингибитора ксантиноксидазы производного 2-арилтиазола-фебуксостата (80 мг/сут.) в комплексной терапии больных уратной формой нефролитиаза, сопровождающегося хронической гиперурикемией и метаболическим синдромом.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность и безопасность препарата Фебуксостат-СЗ, сформулировать рекомендации по его назначению больным мочекислым нефролитиазом.

**Материалы и методы.** Основу исследования составил анализ клинических наблюдений 525 пациентов, которые находились на обследовании, лечении и динамическом наблюдении по поводу уrolитиаза. В протоколе обследования было задействовано 330 мужчин, средний возраст которых составил  $41,7 \pm 20,3$  года (от 20 до 74 лет), и 195 женщин, средний возраст которых составил  $45,4 \pm 23,7$  года (от 23 до 80 лет).

Для установления диагноза, определения тактики лечения и медикаментозной терапии все пациенты подвергали-

лись клиническим, лабораторным и инструментальным методам исследования. Данные обследования включали выяснение жалоб больных, сбор анамнеза заболевания и жизни, результаты физикального обследования. Подробно изучались предрасполагающие факторы МКБ и факторы риска повторного камнеобразования. При объективном обследовании помимо традиционных методов диагностики, включивших определение роста, веса и индекса массы тела, всем пациентам измерялся объем талии. Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина, электролитов, а также бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Ультразвуковое сканирование органов мочевыделительной системы производилось на аппаратах «TOSHIBA» (Япония) и «Siemens Sienna» (Германия). Рентгенологическое исследование выполнялось на аппарате «Siemens Uroscop» (Германия) и включало обзорный снимок мочевыводящих путей, а также экскреторную урографию. Компьютерная томография выполнялась на аппарате «TOSHIBA» «AQUILION 128» (Япония). Функциональное состояние почек оценивали по данным клиренса креатинина либо радиоизотопной ренографии на аппарате Siemens E. Cam (Германия).

Пациентам вначале проводилась комплексная литолитическая терапия с целью стимуляции самостоятельного отхождения мочевого камня из мочеоточника, пероральный гемолит или по показаниям один из методов активного удаления камня — дистанционная литотрипсия, контактная литотрипсия, перкутанная нефролитотрипсия, лапароскопическая или открытая операция либо их комбинации. У пациентов с ранее подтвержденными при анализе минерального состава уrolита мочекислыми камнями проводилась пероральная литолитическая терапия цитратными смесями с поддержанием кислотности мочи в пределах 6,5–7,1 в течение 1–3 мес.

Диагностика метаболического синдрома основывалась на обнаружении у больных мочекаменной болезнью центрального типа ожирения (объем талии у мужчин более 94 см и более 80 см у женщин) и любых двух дополнительных критериев: повышение уровня триглицеридов крови (ТГ), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), артериальная гипертензия (АГ), повышение уровня глюкозы плазмы натощак или ранее диагностированный сахарный диабет (СД) 2 типа.

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови выше 420 мкмоль/л для мужчин и 370 мкмоль/л для женщин рассматривалась как гиперурикемия.

Риск повторного камнеобразования оценивался согласно рекомендациям Европейской Ассоциации урологов по диагностике метаболических нарушений [15, 16].

Для оценки минерального состава камня в исследовании использовались рентгенофазовый анализ (рентгеновский дифрактометр «ДРОН-2», Россия) или инфракрасная спектроскопия (ИК-спектрометр Bruker Vertex, Германия). После анализа камня, проведения базисного обследования и выявления в анамнезе факторов риска определялась вероятность рецидива заболевания.

Больным с высоким риском повторного камнеобразования проводилась углубленная лабораторная диагностика, направленная на определение типа литогенных расстройств. В дополнение к общеклиническому обследованию при углубленной диагностике определялся уровень кальция, фосфора, магния, мочевой кислоты и паратормона в сыворотке крови, суточная pH-метрия мочи,

биохимический анализ суточной мочи на камнеобразующие соединения (кальций, мочева кислота, оксалат, фосфат) и ингибиторы камнеобразования (цитрат, магний, сульфат). Исследование биохимического состава суточной мочи выполняли на системе капиллярного электрофореза «Капель-105М» (НПФ «Люмекс», Россия).

После обследования пациенты были распределены на две группы. К первой отнесены больные ( $n=231$ ), страдавшие мочекаменной болезнью и метаболическим синдромом, вторую группу ( $n=294$ ) составили пациенты с уролитиазом без абдоминального ожирения и других проявлений системных обменных нарушений. I группа была разделена на три подгруппы (А, В и С), а пациенты с уролитиазом без метаболического синдрома (II группа) — на две (А и В). В подгруппу А включены больные, которым в зависимости от риска повторного камнеобразования проводилась общая или специфическая метафилактика. Подгруппу В составили пациенты, которым по причинам, не зависящим от клинической ситуации, противорецидивная терапия не выполнялась. Помимо этого больным мочекаменной болезнью и метаболическим синдромом в подгруппе С ( $n=64$ ) с участием врачей смежных специальностей (терапевт, кардиолог, эндокринолог и диетолог) производилось лечение артериальной гипертензии, СД 2 типа, дислипидемии и абдоминального ожирения (табл. 1).

71 пациент с мочекислым уролитиазом и метаболическим синдромом I группы также был распределен на 3 подгруппы. Подгруппу А составил 31 (30,5%) человек, подгруппу В — 20 (30,8%) и подгруппу С — тоже 20 (31,2%) больных. На протяжении исследования количество пациентов по причинам, не связанным с побочными эффектами лекарственных препаратов, в группах уменьшилось и в конце исследования составило 19 (61,3%), 11 (55,0%) и 13 (65,0%) человек соответственно.

Пациенты, у которых в процессе отбора не были обнаружены уратные, инфекционные, брушительные и цистинные камни, а также не было выявлено ни одного предрасполагающего фактора, формировали группу низкого риска по повторному камнеобразованию. Этой категории больных выполнялись мероприятия общей метафилактики, включившие оптимизацию питьевого режима, сбалансированную диету и устранение неспецифических факторов риска.

Помимо назначения общих мероприятий специфическая метафилактика при мочекислых уролитах включала соблюдение строгого диетического режима, основанного на ограничении мясных и субпродуктов. Коррекция кислотности мочи и гипоцитратурии осуществлялась препаратами блемарен или уралит-У в дозе 9–12 г, разделенной на 3 приема в день с поддержанием кислотности мочи от 6,2 до 6,7. Для устранения гиперурикемии использовали ингибитор ксантиноксидазы Фебуксостат-СЗ (НАО «Северная звезда») 80

мг/сут. Он назначался только при выявлении гиперурикемии и гиперурикурии.

При кальций-оксалатных камнях метафилактика включала рекомендации по ограничению оксалатсодержащих продуктов и коррекцию метаболических нарушений. Больным абсорбтивной гиперкальциурией назначали диету, богатую пищевой клетчаткой, тиазидные диуретики (гипотиазид в дозе 25–50 мг/сут.) и/или нейтральный ортофосфат калия по 1 г 3 раза в сутки. При кишечной гипероксалурии применялись диета и минеральная вода, богатая кальцием или солями кальция, и препараты кальция (кальция цитрат) в дозе 500 мг/сут. или более под контролем кальция в моче. При гипоцитратурии использовались алкализующие нитратные смеси. Пациентам с гипомагниемией рекомендовали препараты цитрата или лактата магния по 200 мг 2 раза в день.

Пациентам с неинфекционными фосфатными камнями при истинной гиперфосфатурии рекомендовали употребление клетчатки и низкокалорийной пищи небольшими порциями несколько раз в день. В случае неэффективности коррекции фосфатов в моче с помощью диеты применялся гидроксид алюминия (Маалокс) до 3,5 г/день на 2–3 приема. Назначение гипотиазида по 25–50 мг в сутки было показано пациентам с брушительными камнями при экскреции кальция более 5 ммоль/сут.

Специфическая метафилактика инфекционных уролитов заключалась в полном освобождении мочевыводящих путей от камней, ликвидации нарушений уродинамики и инфекции. Антибактериальная терапия проводилась с учетом результата бактериологического исследования и антибиотикограммы с обязательным контрольным исследованием стерильности мочи. При щелочной моче ( $pH > 7,0$ ) проводилась ее ацидификация. Достигалось это назначением метионина в зависимости от pH мочи по 500 мг 3–6 раз в день или аммония хлорида 200–500 мг в сутки.

Противорецидивная терапия проводилась непрерывно в течение полугода. Контрольное обследование обменных нарушений, уровня мочевого кислоты крови, кислотности мочи и УЗИ почек осуществлялось через 1, 3 и 6 мес. от начала лечения. Критерием эффективности считались данные о нормализации клинических, лабораторных и метаболических показателей.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica (Грибовский А, 2016) [23].

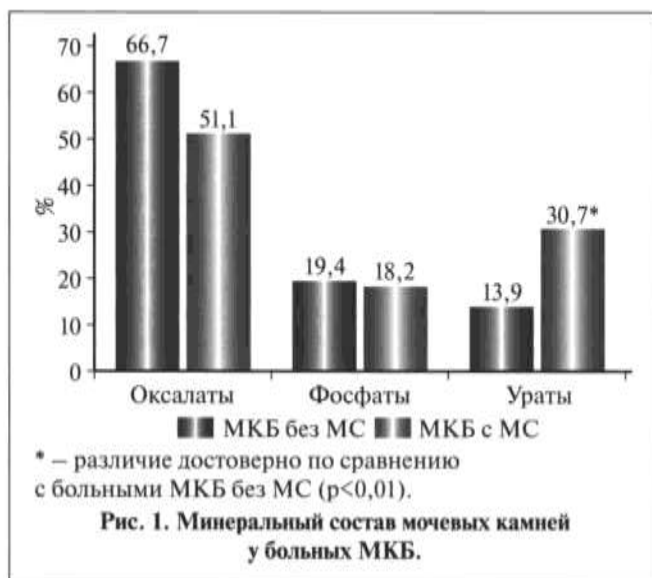
**Результаты исследования.** По результатам минерального анализа мочевых камней у 525 участвовавших в исследовании больных чаще всего встречались оксалатные камни (вевеллит, ведделлит и их комбинации с другими минералами). У пациентов с мочекаменной болезнью и метаболическим синдромом уратные камни определялись более чем

Распределение пациентов по группам

Т а б л и ц а 1

| №  | Группа                | Подгруппа | Объем метафилактики                   | Количество больных |      |
|----|-----------------------|-----------|---------------------------------------|--------------------|------|
|    |                       |           |                                       | абс.               | %    |
| I  | Пациенты с МКБ и МС   | A         | Общая или специфическая метафилактика | 102                | 19,4 |
|    |                       | B         | Метафилактика не проводилась          | 65                 | 12,4 |
|    |                       | C         | Лечение метаболического синдрома+     | 64                 | 12,2 |
|    |                       |           | Общая или специфическая метафилактика |                    |      |
| II | Пациенты с МКБ без МС | A         | Общая или специфическая метафилактика | 151                | 28,7 |
|    |                       | B         | Метафилактика не проводилась          | 143                | 27,3 |





в 2 раза чаще, чем у больных изолированным уролитиазом. В обеих группах фосфатные камни обнаруживались с одинаковой частотой (рис. 1).

#### Исследование метаболических нарушений у больных мочекаменной болезнью

Выяснено, что для кальций-оксалатных камней отличительными видами метаболических нарушений стали увеличение экскреции кальция и щавелевой кислоты, гипоцитратурия и гипомagniурия, повышение концентрации в крови ионизированного кальция и снижение магния (табл. 2).

Уратный уролитиаз в 73,2% наблюдений сопровождался гиперурикемией, в 41,1% – гипоцитратурией. Низкие значения кислотности мочи наблюдались у 85 (75,9%) пациентов, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у 79 (70,5%) человек.

#### Диагностика метаболических расстройств у пациентов с уратной формой МКБ

Мочевая кислота как основной источник камнеобразования при уратных уролитах, а именно ее повышенная

экскреция, выявлена у 82 (73,2%) человек. Гипоцитратурия и низкие показатели кислотности мочи ( $pH < 5,8$ ) наблюдались в 46 (41,1%) и 85 (75,9%) случаях соответственно.

Гиперэкскреция мочевой кислоты и снижение экскреции цитрата определялись у 63 (88,7%) и 33 (46,5%) пациентов I группы и 19 (46,3%) и 13 (31,7%) II группы, а различия этих показателей оказались достоверно значимыми ( $p < 0,05$ ). ПКА выявлялся примерно одинаково и существенно не различался в обеих группах больных, что, возможно, свидетельствовало о том, что ацидификация мочи являлась одним из ведущих механизмов образования уратных камней (табл. 3).

Повышение концентрации мочевой кислоты в крови больных I группы встречалось в 52 (73,2%), у пациентов с МКБ без МС – в 27 (65,8%) наблюдениях. Распространенность гиперурикемии в обеих группах не имела достоверных различий.

При анализе литогенных нарушений среди пациентов с мочекислым уролитиазом и метаболическим синдромом установлено, что указанные выше расстройства чаще всего встречались при наличии СД 2 типа или нарушении толерантности к глюкозе.

Так, гиперурикемия, гипоцитратурия и ПКА у этой категории больных выявлены в 51,8%; 49,8 и 71,3% наблюдений соответственно. Низкие показатели pH мочи и увеличение экскреции мочевой кислоты, вероятно, связаны с диабетической нефропатией у пациентов с МКБ и МС. В нашем исследовании у больных СД 2 типа чаще, чем у других, определялось нарушение аммониегенеза, проявлявшееся низкими значениями выделения  $NH_4^+$ . Наряду с гиперэкскрецией водородного иона гипоаммониемия может являться одним из значимых факторов ацидификации мочи.

Изменения лабораторных показателей обменных нарушений у больных уратной формой МКБ с МС носили более выраженный характер по сравнению таковыми у пациентов второй группы. Так, на этапе включения в исследование суточная экскреция мочевой кислоты у больных мочекислым уролитиазом и метаболическим синдромом была почти в 2 раза больше, чем у пациентов второй группы, и составляла  $9,8 \pm 1,8$  и  $4,7 \pm 1,7$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Выделение с мочой за сутки цитратов у больных первой группы составило  $0,8 \pm 0,7$  ммоль/л и достоверно отлича-

Таблица 2  
Распространенность метаболических нарушений у больных МКБ, n=525

| Вид метаболического нарушения | Количество больных      |       |                      |        |                       |         |
|-------------------------------|-------------------------|-------|----------------------|--------|-----------------------|---------|
|                               | оксалатные камни, n=314 |       | уратные камни, n=112 |        | фосфатные камни, n=99 |         |
|                               | абс.                    | %     | абс.                 | %      | абс.                  | %       |
| Гиперкальциурия               | 249                     | 79,2* | 27                   | 24,1   | 57                    | 57,6    |
| Гипероксалурия                | 98                      | 31,2* | 18                   | 16,1   | 7                     | 7,1     |
| Гиперурикемия                 | 65                      | 20,7  | 82                   | 73,2** | 17                    | 17,2    |
| Гиперфосфатурия               | 90                      | 28,7  | 21                   | 18,7   | 59                    | 59,6*** |
| Гипоцитратурия                | 186                     | 59,2* | 46                   | 41,1   | 32                    | 32,3    |
| Гипомagniурия                 | 179                     | 57,1* | 15                   | 13,4   | 19                    | 19,2    |
| ПКА                           | 59                      | 18,8  | 85                   | 75,9** | 7                     | 7,1     |
| Гиперкальциемия               | 195                     | 62,1  | 5                    | 4,5    | 41                    | 41,4    |
| Гиперурикемия                 | 61                      | 19,4  | 79                   | 70,5** | 14                    | 14,4    |
| Гипомagniемия                 | 101                     | 32,2  | 9                    | 8,0    | 17                    | 17,2    |
| Бактериурия                   | 71                      | 22,6  | 31                   | 27,7   | 65                    | 65,6*** |

\* $p < 0,05$  – различие по сравнению с уратными и фосфатными камнями.

\*\* $p < 0,05$  – различие по сравнению с оксалатными и фосфатными камнями.

\*\*\* $p < 0,05$  – различие по сравнению с оксалатными и уратными камнями.



Т а б л и ц а 3

**Распространенность обменных нарушений у пациентов с уратными камнями, n=112**

| Вид метаболического нарушения | МКБ с МС, n=71 |       | МКБ без МС, n=41 |      | Всего больных, n=112 |      |
|-------------------------------|----------------|-------|------------------|------|----------------------|------|
|                               | абс.           | %     | абс.             | %    | абс.                 | %    |
| Гиперкальциурия               | 17             | 23,9  | 10               | 24,4 | 27                   | 24,1 |
| Гипероксалурия                | 12             | 16,9  | 6                | 14,6 | 18                   | 16,1 |
| Гиперурикурия                 | 63             | 88,7* | 19               | 46,3 | 82                   | 73,2 |
| Гиперфосфатурия               | 14             | 19,7  | 7                | 17,1 | 21                   | 18,7 |
| Гипоцитратурия                | 33             | 46,5* | 13               | 31,7 | 46                   | 41,1 |
| Гипомагниурия                 | 10             | 14,1  | 5                | 12,2 | 15                   | 13,4 |
| ПКА                           | 55             | 77,5  | 30               | 73,2 | 85                   | 75,9 |

\* $p<0,05$  – различие по сравнению с группой больных МКБ без МС.

Т а б л и ц а 4

**Средние показатели обменных расстройств при мочекислот уrolитиазе**

| Экскреция, ммоль/сут | МКБ с МС (группа I) | МКБ без МС (группа II) | p     |
|----------------------|---------------------|------------------------|-------|
| Кальция              | 3,8±1,4             | 3,7±1,2                | >0,05 |
| Оксалатов            | 0,3±0,2             | 0,3±0,2                | >0,05 |
| Мочевой кислоты      | 9,8±1,8             | 4,7±1,7                | <0,05 |
| Фосфатов             | 28,4±8,5            | 24,1±7,9               | >0,05 |
| Цитратов             | 0,8±0,7             | 1,7±1,0                | <0,05 |
| Магния               | 4,3±1,7             | 4,4±1,5                | >0,05 |
| pH мочи              | 5,4±0,4             | 5,6±0,5                | >0,05 |

лось от аналогичных показателей пациентов с изолированным уrolитиазом – 1,7±1,0 ммоль/л. Значения остальных обменных нарушений при сравнении больных двух разных категорий не имели существенных различий.

*Противорецидивное лечение больных уратным уrolитиазом с метаболическим синдромом*

Один из основных литогенных показателей при мочекислот уrolитиазе – уратурия, на фоне проведенной противорецидивной терапии нормализовалась и существенно снизилась только через полгода. Так, экскреция мочевой кислоты через 6 мес. уменьшилась с 9,8±1,8 до 3,9±1,1 ммоль/л ( $p<0,05$ ) и далее оставалась в пределах нормальных значений. Достоверное увеличение экскреции цитратов и pH мочи также произошло к полугоду метафилактики. Выделение с мочой цитратов и кислотность мочи через 6 мес. возросли с 0,8±0,6 до 2,5±0,8 ммоль/л и с 5,4±0,5 до 6,3±0,5 соответственно и остались на значимом уровне в течение всего периода наблюдения ( $p<0,05$ ) (табл. 5).

Гиперурикемия обнаружена у 25 (80,6%) пациентов подгруппы А с мочекислотными камнями и МС и на фоне только метафилактики уrolитиаза нормализовалась спустя полгода лечения. Через 6 мес. противорецидивной терапии концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови снизилась с 451,4±15,1 до 385,2±16,2 ммоль/л ( $p<0,05$ ). Другие метаболические нарушения были не характерны для уратного уrolитиаза, и на протяжении наблюдения и метафилактики динамика их значений оказалась несущественной. Компоненты метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия) у пациентов подгруппы А с уратным уrolитиазом ввиду отсутствия специфического лечения имели тенденцию к увеличению.

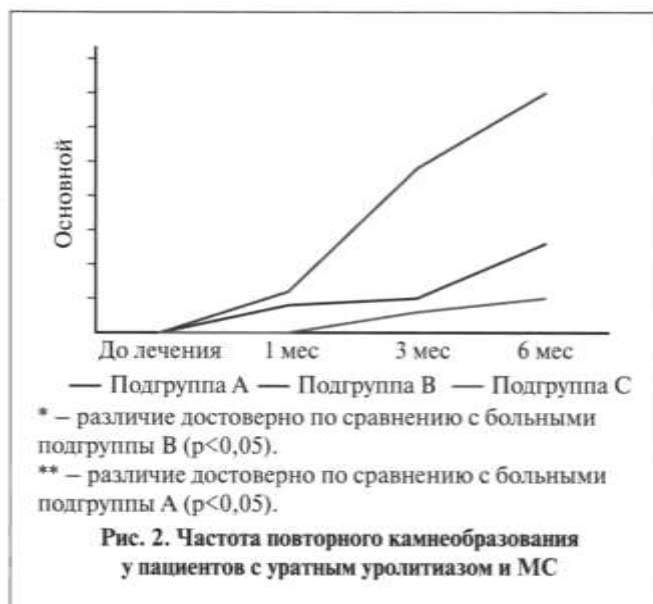
У 20 пациентов с мочекислотными камнями и МС, которым не проводилось лечение (подгруппа В), выявлены похожие значения показателей обменных расстройств. Однако, ввиду отсутствия лечения изменения экскреции литогенных соединений и ингибиторов кристаллизации, кислотности мочи, биохимических показателей крови и компо-

Т а б л и ц а 5

**Динамика средних значений метаболических нарушений у больных подгруппы А с уратным уrolитиазом и МС до и после метафилактики (n=31)**

| Экскреция, ммоль/л | До лечения | Через 1 мес. | Через 3 мес. | Через 6 мес. |
|--------------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| Кальция            | 3,8±1,1    | 3,9±1,1      | 4,1±1,1      | 3,8±1,2      |
| Оксалатов          | 0,3±0,1    | 0,3±0,2      | 0,2±0,1      | 0,2±0,1      |
| Уратов             | 9,8±1,8    | 7,2±1,7      | 6,3±1,4      | 3,9±1,1*     |
| Фосфатов           | 27,7±6,3   | 28,5±7,1     | 28,5±5,9     | 30,4±5,8     |
| Цитратов           | 0,8±0,6    | 1,4±0,9      | 1,7±0,8*     | 2,5±0,8*     |
| Магния             | 4,3±1,7    | 4,3±1,2      | 4,3±1,0      | 4,6±1,0      |
| pH мочи            | 5,4±0,5    | 6,0±0,6      | 5,9±0,4      | 6,3±0,5*     |

\* различие достоверно по сравнению с показателем до лечения ( $p<0,05$ ).



нентов метаболического синдрома в течение всего периода наблюдения оказались недостоверными. Более того, определялась прогрессия указанных состояний.

При уратном уролитиазе литогенные нарушения в моче пациентов, которым помимо метафилактики производилось лечение метаболического синдрома (подгруппа С), существенно уменьшились. Так, экскреция мочевой кислоты через 3 мес. снизилась в 2 раза: с  $9,7 \pm 1,9$  до  $5,0 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), и оставалась в пределах нормальных значений на протяжении всего срока наблюдения. Увеличение кислотности мочи и выделение с мочой цитратов произошли также к третьему месяцу и связаны с проведением нитратной терапии и лечением такого компонента МС, как

СД 2 типа, приводящего к значительной ацидификации мочи. pH мочи и экскреция цитратов возросли с  $5,4 \pm 0,4$  до  $6,3 \pm 0,5$  и с  $0,8 \pm 0,5$  до  $2,3 \pm 1,0$  ммоль/л и остались на значимом уровне в течение последующего наблюдения ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Свойственное уратному уролитиазу повышение мочевой кислоты в крови выявлено у 16 (80,0%) больных подгруппы С с мочекаменными камнями и МС. Через 6 мес. лечения гиперурикемия уменьшилась с  $459,5 \pm 17,7$  до  $370,9 \pm 15,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Остальные лабораторные показатели метаболических нарушений в суточной моче были не характерны для мочекаменного уролитиаза, и на протяжении всего срока лечения динамика их значений оказалась несущественной.

В целом положительные результаты в лечении метаболического синдрома у пациентов с уратной формой МКБ в подгруппе С были достигнуты 13 (65,0%) больными. Показатели углеводного и липидного обмена нормализовались через полгода лечения. Так, через 6 мес. концентрация глюкозы и ТГ в крови уменьшилась с  $8,9 \pm 0,8$  до  $5,6 \pm 0,5$  и с  $2,9 \pm 0,4$  до  $1,5 \pm 0,3$  ммоль/л соответственно, а ЛПВП увеличилась с  $0,8 \pm 0,2$  до  $1,5 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Значения других компонентов метаболического синдрома снизились также через полгода. Окружность талии у мужчин с уратным уролитиазом в подгруппе С через 6 мес. уменьшилась с  $104 \pm 4,8$  до  $89 \pm 4,0$  см, у женщин — с  $97 \pm 4,1$  до  $79 \pm 4,2$  см ( $p < 0,05$ ). Показатели артериального давления уменьшились до нормальных значений и в течение 5 лет не имели тенденции к увеличению (табл. 7).

Рецидивное камнеобразование у больных первой группы с мочекаменными уролитами значительно уменьшилось при проведении метафилактики уролитиаза и коррекции метаболического синдрома. Повторное образование камней у пациентов с уратным уролитиазом на фоне метафилактики через полгода составило 12,9% (рис. 2).

**Таблица 6**  
Изменение средних значений метаболических нарушений у больных подгруппы С с уратным уролитиазом и МС до и после лечения ( $n=20$ )

| Экскреция ммоль/л | До лечения     | Через 1 мес.   | Через 3 мес.    | Через 6 мес.    |
|-------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Кальция           | $3,9 \pm 1,0$  | $3,8 \pm 1,3$  | $4,0 \pm 1,0$   | $3,8 \pm 1,1$   |
| Оксалатов         | $0,3 \pm 0,2$  | $0,3 \pm 0,1$  | $0,2 \pm 0,1$   | $0,2 \pm 0,1$   |
| Уратов            | $9,7 \pm 1,9$  | $7,6 \pm 1,3$  | $5,0 \pm 1,2^*$ | $3,1 \pm 0,7^*$ |
| Фосфатов          | $27,8 \pm 6,4$ | $28,4 \pm 7,5$ | $28,0 \pm 5,9$  | $30,1 \pm 4,9$  |
| Цитратов          | $0,8 \pm 0,5$  | $1,4 \pm 1,0$  | $2,3 \pm 1,0^*$ | $2,7 \pm 0,6^*$ |
| Магния            | $4,2 \pm 1,6$  | $4,3 \pm 1,4$  | $4,4 \pm 1,0$   | $4,5 \pm 1,1$   |
| pH мочи           | $5,4 \pm 0,4$  | $5,8 \pm 0,5$  | $6,3 \pm 0,5^*$ | $6,5 \pm 0,5^*$ |

\* различие достоверно по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 7**  
Динамика показателей метаболического синдрома у пациентов подгруппы С с уратными камнями до и после лечения ( $n=20$ )

| Показатель МС         | До лечения          | Через 1 мес.        | Через 3 мес.        | Через 6 мес.        |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Окружность талии, см: |                     |                     |                     |                     |
| муж.                  | $104 \pm 4,8$       | $97 \pm 4,4$        | $95 \pm 3,0$        | $89 \pm 4,0^*$      |
| жен.                  | $97 \pm 4,1$        | $90 \pm 4,0$        | $88 \pm 3,7$        | $79 \pm 4,2^*$      |
| ТГ, ммоль/л           | $2,9 \pm 0,4$       | $1,8 \pm 0,4$       | $1,7 \pm 0,2$       | $1,5 \pm 0,3^*$     |
| ЛПВП, ммоль/л         | $0,8 \pm 0,2$       | $1,2 \pm 0,3$       | $1,2 \pm 0,6$       | $1,5 \pm 0,5^*$     |
| АД, мм рт.ст.         | $170/110 \pm 20/10$ | $150/100 \pm 15/10$ | $135/80 \pm 10/5^*$ | $130/80 \pm 10/5^*$ |
| Глюкоза, ммоль/л      | $8,9 \pm 0,8$       | $7,5 \pm 0,8$       | $6,9 \pm 0,3$       | $5,6 \pm 0,5^*$     |

\* различие достоверно по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,05$ ).



Дополнительное проведение коррекции компонентов метаболического синдрома позволило снизить частоту рецидива мочеислого уролитиаза еще на 8% ( $p < 0,05$ ). Течение уратного вида МКБ в совокупности с МС характеризовалось скорым образованием и отхождением мелких (до 4 мм) камней от 1–2 до 2–3 за полгода либо формированием крупных уролитов. Лишь у 1 (5%) больного в подгруппе С через полгода определился рецидив болезни. У всех остальных пациентов этой категории отмечалась стабилизация заболевания, проявившаяся в отсутствии формирования новых камней и уменьшении клинических проявлений (почечные колики, обострение пиелонефрита и т.д.). Таким образом, положительный результат от проведения метафилактики МКБ и коррекции МС при завершении исследования наблюдался у 19 (95%) из 20 человек. Повторное камнеобразование у больных уратной формой МКБ и МС в подгруппе В 6 мес. выявлено в 35%.

На протяжении исследования у пациентов, которым проводилась медикаментозная коррекция гиперурикемии, гиперурикурии, были отмечены побочные эффекты легкой степени. Головная боль зафиксирована в 3 (0,57%) случаях, сыпь – в 3 (0,57%), отеки – в 2 (0,38%), обострение подагрического артрита – в 1 (0,19%).

**Обсуждение.** По нашему мнению, патогенез мочеислого уролитиаза при метаболическом синдроме можно представить следующим образом. Формирование уратного камня происходит в результате снижения кислотности мочи, гиперурикурии и гипоцитратурии. Вышеназванные патологические состояния в свою очередь слжжат следствием нарушения почечного аммониегенеза и инсулинорезистентности (рис. 3).

**Заключение.** Среди больных МКБ метаболический синдром был выявлен у 44%. Ураты встречались в 2 раза чаще (30,7 против 13,9%) у пациентов с обменными нарушениями, частота обнаружения оксалатов и фосфатов не зависела от этого состояния. Частота (88,7%) гиперурикемии и суточной экскреции мочевой кислоты ( $9,8 \pm 1,8$  ммоль/л) у больных уратной формой уролитиаза и метаболическим синдромом была в 2 раза выше.

Применение Фебуксостата-СЗ в комплексной терапии на протяжении полугода показало высокую клинико-лабораторную эффективность в отношении нормализации кислотности мочи, уровня суточной экскреции и сывороточной концентрации мочевой кислоты у пациентов с мочеислой формой нефролитиаза как с метаболическим синдромом, так и без него. Удовлетворительная переносимость и минимальный профиль побочных явлений позволили провести

6-месячный курс лечения 85% наблюдаемых. Показанием к назначению Фебуксостата-СЗ могут служить уратная и кальций-оксалатная формы МКБ, сопровождающиеся метаболическим синдромом и гиперурикемией. Лечение указанной категории пациентов целесообразно проводить с врачами-специалистами терапевтического профиля (кардиолог, диетолог, нефролог и эндокринолог).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Curhan G., Goldfarb D.A.T. Epidemiology of Stone Disease. 2-nd International Consultation on Stone Disease. 2007;9:11–20.
2. Lieske J.C., Pena de la Vega L.S., et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int.* 2006;69(4):760–764.
3. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010;2(2–3):86–96.
4. Scales C.D., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62:160–165.
5. Yasui T., Iguchi M., Suzuki S., Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology.* 2008;71(2):209–213.
6. Protoshchak V.V., Paronnikov M.V., Karpushchenko E.G. Medical and statistical characteristics of the incidence of urolithiasis in the Armed Forces. *Russian military medical journal.* 2020;34(11):11–18. Russian. (Протошак В.В., Паронников М.В., Карпушенко Е.Г. Медико-статистическая характеристика заболеваемости мочекаменной болезнью в ВС РФ. *Военно-медицинский журнал.* 2020;34(11):11–18).
7. Zabolevaemost' naselenija Rossijskoj Federacii v 2013 godu: Statisticheskie materialy. M.; 2014. (elektronnaja versija MZ RF i CNII organizacii i informatizacii zdravooohranenija MZ RF) Zabolevaemost' naselenija Rossijskoj Federacii v 2013 godu (statisticheskij sbornik, 2014). Russian. (Заболеваемость населения Российской Федерации в 2013 году: Статистические материалы. М.; 2014. (электронная версия МЗ РФ и ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ) Заболеваемость населения Российской Федерации в 2013 году (статистический сборник, 2014)).
8. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V. Analysis of the uroepidemiological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. *Experimental and Clinical Urology.* 2014;2(4):4–12. Russian. (Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В. Анализ уроэпидемиологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014;2(4):4–12).
9. Kryukov E.V., Esipov A.V., Protoshchak V.V., et al. Urolithiasis: organization of medical care in military medical institutions of central subordination. *Russian military medical journal.* 2022;34(2):19–25. Russian. (Крюков Е.В., Есипов А.В., Протошак В.В., и соавт. Мочекаменная болезнь: организация медицинской помощи в военно-медицинских учреждениях центрального подчинения. *Военно-медицинский журнал.* 2022;34(2):19–25).
10. Saigal C.S., Joyce G., Timilsina A.R. Urologic Diseases in America Project. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int.* 2005;68(4):1808–1814.
11. Tiselius H.G. Who Forms Stones and Why? *Eur Urol. Suppl European Association of Urology.* 2011;10(5):408–414.
12. Rule A.D., Lieske J.C., Li X. et al. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(12):2878–2886.
13. Ferraro P.M., Curhan G.C., D'Addessi A., Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol.* 2017;30(2):227–233.
14. Dauw C.A., Yi Y., Bierlein M.J. et al. Medication Nonadherence and Effectiveness of Preventive Pharmacological Therapy for Kidney Stones. *J Urol.* 2016;195(3):648–652.
15. Straub M., Strohmaier W.L., Berg W., et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. *World J. Urol.* 2005;23(5):309–323.
16. Tiselius H.G. How efficient is extracorporeal shockwave lithotripsy with modern lithotripters for removal of ureteral stones? *J. Endourol.* 2008;22(2):249–255.
17. Gafiyev N.K., Malkhasyan V.A., Mazurenko D.V., et al. Urolithiasis and metabolic syndrome. The pathophysiology of stone formation. *Experimental and Clinical Urology.* 2018;1(1):66–75. Russian. (Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.В., и соавт. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018;1(1):66–75).



18. Rudenko V.I., Demidko Yu.L., Krayev G. Actual possibilities of pathogenetic treatment of patients with purine dismetabolism. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(3):100–110. Russian. (Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Краев И.Г. Современные возможности патогенетического лечения пациентов с нарушениями пуринового обмена. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(3):100–110).
19. Wong Y., Cook P., Roderick P., Somani B.K. Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature. *J Endourol*. 2016;30(3):246–253.
20. Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anohin N.V., Drozhzheva V.V. Body mass index and chemical composition of urinary stones. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;(4):94–99. Russian. (Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрозжева В.В. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(4):94–99).
21. Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V., Kolontarev K.B. Metaphylaxis of urolithiasis: Educational and methodical allowance. M.: GBUZ «GKB name S.I. Spasokukotskogo DMZ». 2021;76p. Russian. (Малхасян В.А., Семенякин И.В., Колонтарев К.Б. Метафилактика мочекаменной болезни: Учебно-методическое пособие. М.: ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». 2021;76 с).
22. Shestakov A.Y., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V., et al. A metaphylaxis of oxalate urolithiasis in patients with metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Urology*. 2014;3:53–56. Russian. (Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошак В.В., и соавт. Метафилактика оксалатного уrolитиаза у больных с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;3:53–56).
23. Grjibovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Descriptive statistics using Statistica and SPSS software. *Science & Healthcare*. 2016;1:7–23. Russian. (Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS. *Наука и Здравоохранение*. 2016;1:7–23).

Поступила 01.04.2023

Принята в печать 18.04.2023

Received 01.04.2023

Accepted 18.04.2023

Источник финансирования: Не указан  
Financing source: Not specified

## PREVENTION OF UROLITHIASIS USING FEBUXOSTAT IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

V.V. Protoshchak, M.V. Paronnikov, P.A. Babkin, A.V. Sleptsov

FGBVOU VO S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Protoshchak V.V. – Ph.D., MD, professor, Chief of the Department and Clinic of Urology of FGBVOU VO S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;  
e-mail: protoshakurology@mail.ru

**Introduction.** Urolithiasis is a chronic highly recurrent disease. The development of new methods of its pathogenetic treatment and prevention is a priority task of practical urology.

**Aim.** To evaluate the clinical efficiency and safety of Febuxostat-SZ and to develop the recommendations for its use in patients with uric acid stones.

**Materials and methods.** The analysis of 525 patients with urolithiasis was carried out. On the basis of a comprehensive examination, they were divided into two groups: in the group 1, patients ( $n=231$ ) had urolithiasis and metabolic syndrome, while in the group 2 ( $n=294$ ), only urolithiasis was diagnosed without metabolic syndrome. In both groups, depending on the stone composition, in addition to general

measures, specific stone prevention was carried out, which included dietary regimen and drug therapy.

**Results.** Uric acid excretion after 6 months of therapy in patients with urolithiasis and metabolic syndrome decreased from  $9.8 \pm 1.8$  to  $3.9 \pm 1.1$  mmol/l, urinary excretion of citrates and urine acidity increased from  $0.8 \pm 0.6$  to  $2.5 \pm 0.8$  mmol/l and from  $5.4 \pm 0.5$  to  $6.3 \pm 0.5$ , respectively, while serum uric acid level decreased from  $451.4 \pm 15.1$  up to  $385.2 \pm 16.2$  mmol/l. In the group of patients who, in addition to prescribing stone prevention, underwent correction of the metabolic syndrome, uric acid excretion after 3 months decreased by half: from  $9.7 \pm 1.9$  to  $5.0 \pm 1.2$  mmol/l, urine pH and citrate excretion increased from  $5.4 \pm 0.4$  to  $6.3 \pm 0.5$  and from  $0.8 \pm 0.5$  to  $2.3 \pm 1.0$  mmol/l, respectively, while serum uric acid level decreased from  $459.5 \pm 17.7$  to  $370.9 \pm 15.1$  mmol/l after 6 months of treatment.

**Conclusion.** The use of Febuxostat-SZ in the complex therapy of urinary stone disease showed high efficiency in normalizing urine acidity, the level of daily excretion and serum uric acid level, as well as satisfactory tolerability and a minimal profile of side effects.

**Key words:** urolithiasis, metabolic syndrome, hyperuricemia, stone prevention, Febuxostat-SZ.

*For citation:* Protoshchak V.V., Paronnikov M.V., Babkin P.A., Sleptsov A.V. Prevention of urolithiasis using Febuxostat in patients with metabolic syndrome. *Urologia*. 2023;3:13–20

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.13-20>

## Информация об авторах:

Протошак В.В. — д.м.н. профессор, начальник кафедры и клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: protoshakurology@mail.ru

Паронников М.В. — д.м.н., начальник урологического отделения клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: paronnikov@mail.ru

Бабкин П.А. — д.м.н., профессор кафедры и клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: pavel.babkin@gmail.com

Слепцов А.В. — врач-уролог клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: slepsov\_alive@mail.ru

## Author information:

Protoshchak V.V. — Ph.D., MD, professor, Chief of the Department and Clinic of Urology of FGBVOU VO S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: protoshakurology@mail.ru

Paronnikov M.V. — Ph.D., MD, Head of the Urologic Department of Clinic of Urology of FGBVOU VO S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: paronnikov@mail.ru

Babkin P.A. — Ph.D., MD, professor, professor at the Department and Clinic of Urology of FGBVOU VO S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: pavel.babkin@gmail.com

Sleptsov A.V. — urologist of Clinic of Urology of FGBVOU VO S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: slepsov\_alive@mail.ru



М. Н. Шатохин<sup>1</sup>, И. М. Холименко<sup>2</sup>, В. И. Беспрозванный<sup>3</sup>, М. Ю. Маврин<sup>4</sup>,  
Е. Н. Конопля<sup>2</sup>, О. В. Теодорович<sup>1</sup>

## ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ СЕРОЗНОМ И ГНОЙНОМ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

<sup>1</sup> Кафедра эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup> БМУ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Курск, Россия; <sup>3</sup> кафедра клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; <sup>4</sup> Клинический госпиталь ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Москва, Россия

Автор для связи: М. Н. Шатохин — д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии РМАНПО (зав. кафедрой — д.м.н., профессор О. В. Теодорович), Москва, Россия; e-mail: sh.77@mail.ru

*Цель:* изучить особенности структуры и функциональных свойств эритроцитов при остром серозном и гнойном пиелонефрите до и после стационарного лечения.

*Материалы и методы.* Изучены структурно-функциональные свойства эритроцитов 62 пациентов с различными формами острого пиелонефрита, рандомизированных по возрасту, полу, минимальному количеству сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии.

*Результаты.* При серозной, в большей степени при гнойной, форме острого пиелонефрита установлены нарушения обычного соотношения белков мембраны эритроцитов, ответственных за гибкость и формообразование мембраны, внутриклеточный метаболизм, стабилизацию и структурообразование каркаса плазматической мембраны.

*Обсуждение.* Выявлены нарушения со стороны содержания липидов мембран эритроцитов, составляющих основу липидного каркаса плазматической мембраны и играющих основную роль в упорядочивании белковых макромолекул и нормальном метаболизме эритроцитов.

*Заключение.* При серозной и гнойной фазах воспаления нарушения в качественном и количественном вариантах белковых и липидных фракций мембран вызывают функциональные изменения в эритроцитах крови, не нормализующиеся при стандартном лечении при гнойной форме заболевания, что требует разработки методов коррекции.

*Выводы.* У пациентов с ОСП до лечения выявлен рост уровня лишь одного представителя исследованных белков мембраны циркулирующих эритроцитов из 12, а именно тропомиозина, что может быть использовано в дифференциальной диагностике форм пиелонефрита. У пациентов с гнойной формой пиелонефрита выявлено более значительное усиление процессов ПОЛ, ослабление антиоксидантной системы организма и уменьшение адсорбционных характеристик эритроцитов. С учетом недостаточной эффективности базисного лечения в отношении большинства показателей структурных и функциональных свойств эритроцитов необходимо включение в комплексное лечение иммуномодулирующих и антиоксидантных препаратов при серозной и гнойной формах острого пиелонефрита, что будет способствовать снижению осложнений и усилению регенерационных процессов.

*Рекомендации.* С учетом результатов проведенного нами исследования считаем целесообразным рекомендовать врачам-специалистам использовать в сложных случаях дифференциальной диагностики форм острого пиелонефрита изучение показателей структурно-функциональных свойств эритроцитов.

**Ключевые слова:** структурно-функциональные свойства эритроцитов, острый серозный и гнойный пиелонефрит, ИМП, осложненная ИМП

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Шатохин М.Н., Холименко И.М., Беспрозванный В.И., Маврин М.Ю., Конопля Е.Н., Теодорович О.В. Изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов при серозном и гнойном остром пиелонефрите. Урология. 2023;3:21–27

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.21-27>

**Введение.** Инфекции мочевыводящих путей занимают значимое место среди всех бактериальных инфекций. В структуре урологических заболеваний одним из наиболее интересных и сложных вопросов остается проблема острого пиелонефрита, его серозной и гнойной фаз воспаления. Высокая распространенность, риск рецидивов и реинфекций, а также не всегда гладкое течение острых воспалительных процессов в почках требуют скрупулезного эпидемиологического, этиологического и патогенетического изучения [1]. Около трети всех эпизодов острого воспаления вызывают рубцовое замещение здоровой ткани паренхимы и в итоге приводят к сморщиванию почки. Острому пиелонефриту отводится значительное место в структуре всех

случаев госпитализации в стационары. Жизнеугрожающая форма гнойного воспаления встречается в 16% наблюдений. Неправильная диагностика и лечение могут быть причиной сепсиса и приводить к летальному исходу [2].

Врачу исключительно важно понимать и уметь дифференцировать воспаление почечной ткани по форме (серозная или гнойная), выявлять нарушения уродинамики (осложненный или неосложненный пиелонефрит). В патогенезе воспалительных заболеваний почек огромное значение имеют расстройства иммунологического статуса [3].

В ходе эволюции в организме произошло становление систем газообмена и транспорта питательных веществ. Необходимая потребность в обеспечении питательными

веществами достигается за счет ряда механизмов [4, 5]. У позвоночных эритроциты осуществляют функцию переноса газов посредством гемоглобина, а перенос биологически активных молекул (полипептидов, цитокинов, гормонов и др.) происходит в сорбированном виде на поверхности мембраны или с помощью включений в билипидном слое мембраны, что свидетельствует о многогранности данной системы транспорта в организме [6–8].

У эритроцитов отсутствуют ядра и органеллы, способность к транскрипции и трансляции. В то же время у них имеются механизмы для связывания продуктов воспаления и компонентов патогенов, для выделения собственных биологически активных соединений, а также удаления циркулирующих иммунных комплексов и т.д. Кроме того, гемоглобин и гем, способные генерировать активные формы кислорода, а также потенцировать воспалительные и аутоиммунные реакции, участвуют в функционировании врожденного иммунитета [9, 10].

Способность эритроцитов противостоять различным патогенам в условиях сепсиса, избытке эндотоксинов и медиаторов воспаления свидетельствует об их важнейшей роли в защите организма. В различных условиях эритроциты способны демонстрировать про- или противовоспалительную активность [11].

Красные кровяные клетки способны меняться не только при гематологической патологии, но и при заболеваниях другой этиологии. Сравнительно простое строение эритроцитов позволяет довольно легко исследовать строение и функцию мембраны, что дает возможность шире трактовать известные научные факты о данной клетке [12, 13].

Отсутствие значительных публикаций о структуре и функции эритроцитов при воспалительных заболеваниях почек определяет необходимость их исследования с целью разработки способов коррекции выявленных изменений.

**Цель исследования:** изучить особенности структуры и функциональных свойств эритроцитов при остром серозном и гнойном пиелонефрите до и после стационарного лечения.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 78 женщин в возрасте  $52,7 \pm 3,8$  года, проходивших стационарное лечение в урологическом центре ЧУЗ «Центральная клиническая больница "РЖД-медицина"» (Москва) с установленным диагнозом: острый серозный (ОСП) или острый гнойный (ОГП) пиелонефрит. Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании, подтвержденный клинический диагноз ОГП или ОСП, односторонний воспалительный процесс, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов. Критерии невключения: отказ от участия в исследовании; двусторонность воспалительного процесса; сопутствующие заболевания в стадии неполной ремиссии или обострения; инфекции, передаваемые половым путем; аллергические реакции на препараты.

Диагностика форм острого пиелонефрита основывалась на обнаружении системной воспалительной реакции в виде повышения температуры тела, озноба, увеличения частоты дыхательных движений, тахикардии; лейкоцитоза с палочко-ядерным сдвигом лейкоцитарной формулы; лейкоцитурии; бактериурии более  $10^4$  КОЕ/мл; расширения чашечно-лоханочной системы и обнаружении заблокированной почки (по данным УЗИ, экскреторной урографии или МСКТ).

Пациентам с ОСП (1-я группа,  $n=48$ ) проводились антибактериальная инфузионная терапия, включившая изолированный или комбинированный прием препаратов различных групп (цефалоспорины, фторхинолоны, ами-

ногликозиды), а также лечение с дезинтоксикационной и противовоспалительной целью.

Больным ОГП (2-я группа,  $n=30$ ) выполняли чрескожную пункционную нефростомию (ЧПНС) под ультразвуковым контролем. По завершении дренирования начинали лечение, аналогичное таковому, которое получали пациентки 1-й группы.

Забор образцов биологического материала (кровь) осуществляли дважды общепринятым методом: при госпитализации в лечебное учреждение и при выписке (7-е-10-е сутки).

Контрольная группа представлена 15 здоровыми женщинами того же возраста.

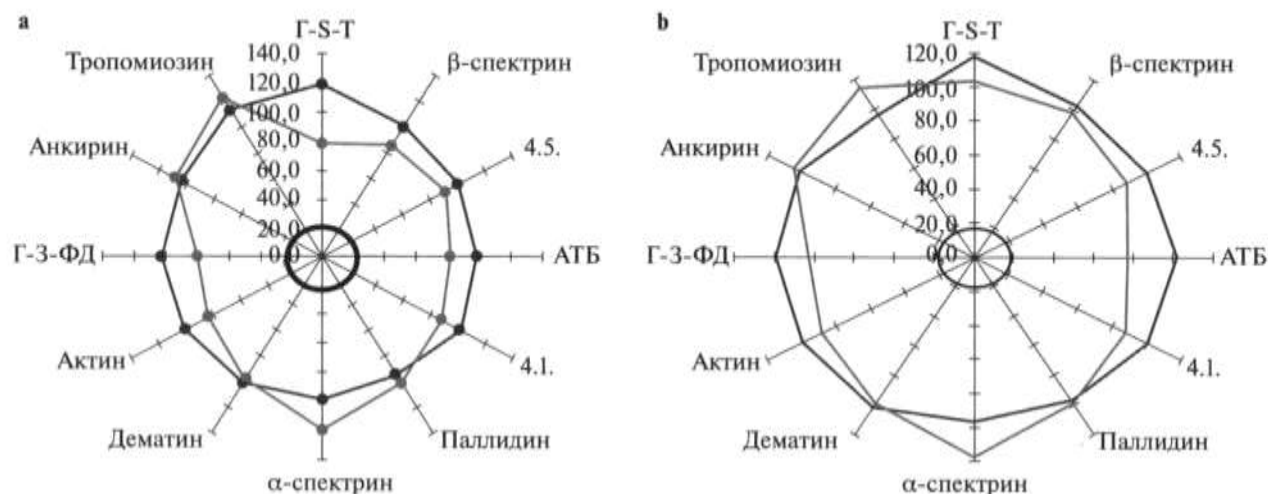
В исследовании определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [14]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали по общепринятым методикам, определяя в плазме крови уровень ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА). Антиоксидантную систему красных кровяных клеток исследовали с помощью иммуноферментного анализа («Bender Medsystems» — для определения активности фермента супероксиддисмутазы (СОД) и «Сауман Chemical» — каталазы). Оценку антиоксидантной активности (АОА) проводили с помощью метода, основанного на уровне ингибирования различных видов окисления твина-80 до МДА. Для определения уровня стабильных метаболитов оксида азота (СМно) применяли спектрофотометрический метод с использованием реактива Грисса [15].

Для получения мембран эритроцитов использовали метод G. T. Dodge [16]; метод U. K. Laemli применяли для электрофореза белков мембран [17]; окрашивание электрофореграмм проводили по методике G. Fairbanks с использованием красителя Кумасси R250 [18].

Для денситометрирования электрофореграмм использовали лазерный денситометр «Ultrosan XL». Программу OneDscan применяли для идентификации и расчета фракций белка. Расчет количественного содержания белковых фракций выполняли с учетом полученной площади изучаемого белка, а также с учетом площади и известной массы сывороточного альбумина человека — маркерного белка. По установленной массе (в мкг) проводили расчет во фракциях концентрации белка с последующим выражением результата в микрограммах на 1 мкл общего белка мембраны (в мг%). Метод жидкостной тонкослойной хроматографии использовали для определения липидов в мембране эритроцитов. Для идентификации фракций липидов применяли стандарт компании «Sigma» (США). Полученные хроматограммы оценивали с помощью программы OneDscan денситометрическим методом [19].

Статистический анализ результатов проводили на основании критериев вариационно-статистического анализа (вычисление средних величин (М), ошибки средней арифметической (m), с использованием для сравнения количественных данных U-теста Манна-Уитни). Статистически значимыми считали различия при  $p=0,05$ .

**Результаты исследования.** У пациентов с ОСП до старта терапии выявлен рост уровня лишь одного представителя исследованных белков мембраны циркулирующих эритроцитов из 12, а именно тропомиозина. После проведенного лечения представительность его в мембране эритроцитов не отличалась от таковых здоровых доноров. При ОГП перестройка белков мембраны красных кровяных телец была существенно более выраженной, так как установлено уменьшение в эритроцитарной мембране количества



Здесь и на рис. 2: радиусом окружности обозначены значения здоровых (черная и пунктирная линия равнозначны, выделено черным цветом для большей наглядности), синей линией — показатели больных ОСП, красной линией — показатели больных ОГП.

Рис. 1. Содержание белков эритроцитов у пациентов с серозным и гнойным пиелонефритом до (а) и после (б) лечения

β-спектрина на 13%, анионтранспортного белка (АТБ) на 17,1%, белка полосы 4,1 на 11,9%, белка полосы 4,5 на 7,8%, глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФД) на 20,8%, актина на 17,2%, глутатион-S-трансферазы (Г-S-T) на 22,2%, увеличение представительности α-спектрина на 16,5%, еще статистически значимо большее по сравнению с серозной формой увеличение содержания тропомиозина на 19,7%, при этом уровни анкирина, паллидина и белка 4,9 (дематина) оставались на уровне здоровых. После проведенного стандартного лечения ОГП в мембране эритроцитов нормализовалось содержание β-спектрина, белка полосы 4,1, дематина, Г-S-T и приближалась к значениям здоровых представительность актина и тропомиозина (рис. 1).

У больных серозной формой острого пиелонефрита при госпитализации в отделение урологии определено уменьшение в эритроцитарной мембране количества фосфатидилхолина (ФХ) на 37,6%, глицерофосфолипидов

(ГФЛ; это сумма ФХ, лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилинозитола (ФИ)) на 6,4%, рост содержания свободного холестерина (Х) на 32,9%, эфиров холестерина (ЭХ) на 13,9%, ЛФХ на 44,8%, незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) на 25%, триацилглицеролов (ТАГ) на 24,4%, при сохранении представительности на уровне здоровых доноров фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилинозитола (ФИ), сфингомиелина (СМ), фосфолипидов (ФЛ — сумма ГФЛ и СМ), суммы моно- и диацилглицеролов (ДАГ+МАГ). При рассмотрении липидных фракций установлено увеличение соотношений Х/ФС+ФИ, Х/ФЛ, ЛФХ/ФХ при снижении ФХ+СМ/ФЭ+ФС+ФИ и ФХ/ФЭ. После проведенного лечения нормализовались все измененные показатели фракций липидов, за исключением НЭЖК и коррекции содержания ФХ, ЛФХ соотношения ЛФХ/ФХ, без изменений остальных

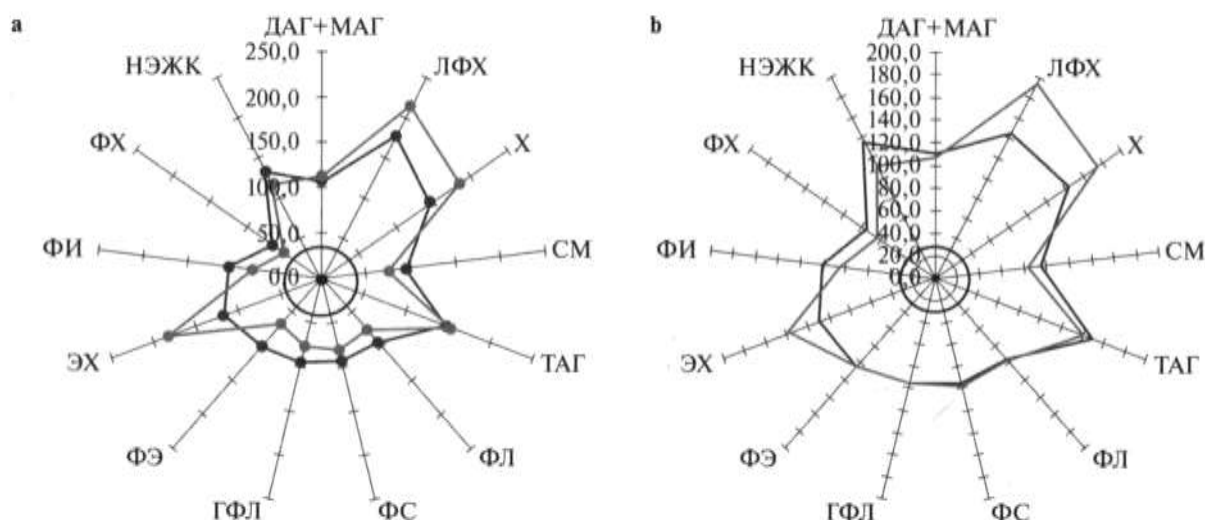


Рис. 2. Спектр липидов эритроцитов у пациентов с острым серозным и гнойным пиелонефритом до (а) и после (б) лечения



Т а б л и ц а 1

**Соотношение липидных фракций в мембране эритроцитов у пациентов с острым серозным и гнойным пиелонефритом ( $M \pm m$ ) В**

| Показатель     | 1<br>Здоровые | 2<br>ОСП                |                           | 4<br>ОГП                  |                           |
|----------------|---------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                |               | до лечения              | после лечения             | до лечения                | после лечения             |
| ЛФХ/ФХ         | 0,23±0,02     | 0,66±0,05* <sup>1</sup> | 0,44±0,02* <sup>1,2</sup> | 0,98±0,09* <sup>1,2</sup> | 0,71±0,05* <sup>1,4</sup> |
| ФХ/ФЭ          | 0,76±0,04     | 0,48±0,03* <sup>1</sup> | 0,55±0,04* <sup>1</sup>   | 0,56±0,03* <sup>1,2</sup> | 0,46±0,03* <sup>1,4</sup> |
| ФХ+СМ/ФЭ+ФС+ФИ | 0,58±0,03     | 0,44±0,02* <sup>1</sup> | 0,47±0,03* <sup>1</sup>   | 0,45±0,02* <sup>1</sup>   | 0,41±0,02* <sup>1</sup>   |
| ФХ/СМ          | 1,71±0,2      | 1,71±0,3                | 1,36±0,2                  | 1,2±0,2* <sup>1,2</sup>   | 1,29±0,3* <sup>1</sup>    |
| Х/ФЛ           | 0,35±0,01     | 0,55±0,04* <sup>1</sup> | 0,52±0,02* <sup>1</sup>   | 0,84±0,08* <sup>1,2</sup> | 0,65±0,03* <sup>1,4</sup> |
| Х/ФС+ФИ        | 0,97±0,05     | 1,5±0,1* <sup>1</sup>   | 1,46±0,07* <sup>1</sup>   | 2,2±0,4* <sup>1,2</sup>   | 1,75±0,1* <sup>1,4</sup>  |
| Х/ЭХ           | 1,2±0,3       | 1,53±0,3                | 1,57±0,4                  | 1,23±0,1                  | 1,5±0,3                   |

Примечание: звездочкой отмечены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между показателями больных ОСП и ОГП; цифры рядом со звездочкой — по отношению к показателям, какой группы даны эти различия.

измененных до лечения соотношений фракций липидов (рис. 2, табл. 1).

При изучении спектра липидов в мембране красных клеток периферической крови пациентов с гнойной формой острого пиелонефрита выявлены более значительные изменения по сравнению с серозной формой заболевания: снижение содержания ФЭ на 30%, ФХ на 50,9%, ФС на 16,8%, ФИ на 22,5%, ГФЛ на 20%, ФЛ на 22%, СМ на 28%, рост количества Х на 46,2%, ЛФХ на 49,9%, ЭХ на 44,3%, ТАГ на 35,1%, НЭЖК на 13,2% при сохранении представительности на уровне доноров ДАГ+МАГ. При изучении фракций липидов выявлен значительный рост соотношения ЛФХ/ФХ, Х/ФЛ, Х/ФС+ФИ при снижении ФХ/СМ. После общепринятой терапии нормализовалась представительность ФЭ, ФС, ГФЛ, корректировалось содержание ФХ, ЛФХ, ФИ, СМ, ФЛ, Х, ЭХ, соотношения ЛФХ/ФХ, ФХ/ФЛ, Х/ФЛ, Х/ФС+ФИ, остались без изменения по сравнению с параметрами до лечения значения ТАГ, НЭЖК, сумма ДАГ и МАГ, отношение ФХ+СМ/ФЭ+ФС+ФИ, ФХ/СМ и Х/ЭХ (рис. 2, табл. 1).

Как вероятную причину нарушений белково-липидной мембраны эритроцитов считают усиление процессов ПОЛ на системном и локальном (в эритроцитах) уровне [20–22].

До лечения у больных ОСП установлено усиление ПОЛ внутри эритроцитов (увеличение уровня АГП и МДА в эритроцитах). Показано уменьшение общей ССЭ, не выявлено нарушений антиоксидантной защиты (ОАА, активность ферментов СОД и каталазы) (табл. 2).

У пациентов с гнойной формой пиелонефрита выявлено более значительное усиление процессов ПОЛ (МДА и АГП возросли в 2,7 и 3,5 раза соответственно), ослабление антиоксидантной системы организма (ОАА в 1,3 раза, СОД и каталаза соответственно в 1,3 и 1,4 раза), увеличение уровня СМно в 4 раза и уменьшение адсорбционных характеристик эритроцитов (СЕГ и ССЭ соответственно в 1,5 и 1,3 раза). Проведенное стандартное лечение улучшило показатели внутриэритроцитарного метаболизма следующим образом: нормализовало ОАА, СЕГ, уровень АГП, активность каталазы, корригировало, но не нормализовало ССЭ, концентрацию МДА, СМНО и активность СОД (см. табл. 2).

**Обсуждение.** Анализируя полученные в наших исследованиях данные, можно резюмировать: при серозной, особенно гнойной формах острого пиелонефрита внутри эритроцитов возникает «окислительный стресс» с уменьшением сорбционной способности эритроцитов, в мембране отмечается выраженное снижение ФЛ при повышении Х, ТАГ, ЛФХ, НЭЖК, увеличивается соотношение Х/ФЛ, ЛФХ/ФХ, Х/ФС+ФИ, уменьшается соотношение ФХ/СМ, ФХ+СМ/ФЭ+ФС+ФИ, ФХ/ФЭ, отмечается изменение фракций белков, определяющих форму и гибкость плазматической мембраны (актин, тропомиозин), внутриэритроцитарный метаболизм (Г-3-ФД, белок полосы 4,5, Г-S-T, АТБ), стабильность и структуру каркаса мембраны (белок полосы 4,1, анкирин,  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрин, АТБ, паллидин, дематин).

Т а б л и ц а 2

**Метаболические параметры эритроцитов больных ОСП и ОГП ( $M \pm m$ )**

| Показатель        | 1<br>Здоровые | 2<br>ОСП                |                        | 4<br>ОГП                  |                           |
|-------------------|---------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                   |               | до лечения              | после лечения          | до лечения                | после лечения             |
| СЕГ, 10-12 г/эр.  | 1,4±0,04      | 1,44±0,07               | 1,4±0,06               | 1±0,06* <sup>1,2</sup>    | 1,45±0,07* <sup>4</sup>   |
| АГП, усл. ед.     | 0,1±0,01      | 0,28±0,04* <sup>1</sup> | 0,1±0,03* <sup>2</sup> | 0,5±0,02* <sup>1,2</sup>  | 0,13±0,03* <sup>4</sup>   |
| ОАА, %            | 30,5±0,9      | 28,5±1,2                | 31,9±2,1               | 25,4±1,3* <sup>1,2</sup>  | 30±1,2* <sup>4</sup>      |
| Каталаза, мккат/л | 12,7±0,9      | 12,6±0,4                | 12,4±0,4               | 11,2±0,5* <sup>1,2</sup>  | 12,1±0,7* <sup>4</sup>    |
| ССЭ, %            | 33,2±1,1      | 31,7±1,1* <sup>1</sup>  | 32,9±1,4* <sup>2</sup> | 25,7±1,8* <sup>1,2</sup>  | 26,1±1,4* <sup>1,4</sup>  |
| СМНО, мкмоль/л    | 0,23±0,01     | 0,26±0,03               | 0,22±0,02              | 1,03±0,03* <sup>1,2</sup> | 0,42±0,01* <sup>1,4</sup> |
| СОД, усл. ед.     | 11,2±0,8      | 11±1,1                  | 13,7±1,4               | 9±0,5* <sup>1,2</sup>     | 9,9±0,2* <sup>1,4</sup>   |
| МДА, мкмоль/л     | 0,32±0,02     | 0,40±0,03* <sup>1</sup> | 0,4±0,03* <sup>2</sup> | 0,94±0,02* <sup>1,2</sup> | 0,70±0,04* <sup>1,4</sup> |



Транспортные функции эритроцита должны соответствовать ряду характеристик. К ним относятся сохранение высокого уровня и полной функции гемоглобина, структуры и функции мембраны, взаимодействия различных форм гемоглобина и структур мембраны, способность к формообразованию и обратимой деформируемости, которые позволяют красным кровяным клеткам достаточно быстро перемещаться в сосудистом русле и межклеточном пространстве, осуществлять поддержание структуры и архитектоники эритроцитов. Помимо сохранения данных характеристик эритроцит должен иметь способность к обратимым трансформациям в постоянно изменяющихся условиях. Выполнение этих функций гарантируется структурой плазматических мембран эритроцитов, а также особенностями проходящих в них биохимических процессов [23].

Каркас плазматической мембраны эритроцитов составляет двойной слой фосфолипидов с белками, встроенными в асимметричном порядке. ФЛ стабилизируют расположение в мембране белков (периферических и интегральных). Нарушение соотношений фосфолипидов имеет огромное значение для реализации функции мембран клеток. Липидные молекулы в мембране определяют условия для функции белков, которые принимают нативное состояние. Интегральные белки играют роль ферментов для гидролиза, рецепторов клеток, компонентов окислительно-восстановительных процессов системы транспорта электронов, специализированных переносчиков аминокислот, ионов и т.д. Кроме того, белки мембраны воздействуют на липидную основу, влияя на структуру с ограничением движения жирнокислотных радикалов [24, 25].

Ведущее значение в поддержании двуслойного строения плазматических мембран лежит на сфингомиелине, фосфатидилхолине и фосфатидилэтаноламине. Фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин – специализированные активаторы ферментов биомембран, способных воздействовать на стволовые клетки, усиливать кроветворную функцию, активировать мононуклеары, а также способствовать антиокислительной функции липидного слоя плазматических мембран эритроцитов. Сфингомиелин, содержащий остатки в основном насыщенных жирных кислот, обеспечивает наличие микровязкости липидов мембраны. Отношение ФХ/СМ предопределяет ряд функций эритроцитов: гемолитическую и осмотическую устойчивость, термостабильность и длительность циркуляции в кровеносном русле.

При повышении содержания ЛФХ и отношения ЛФХ/ФХ возникает цитоллиз, сопровождающийся повышением проницаемости плазматических мембран и усилением агглютинации эритроцитов, при увеличении отношения Х/ФС+ФИ происходит активация ПОЛ.

Холестерин, как и ФЛ, является важной частью липидной фазы плазматических мембран. СМ и Х связаны с белками, которые участвуют в передаче сигнала между клетками. Важнейшей функцией холестерина является влияние на состояние мембран. Высокий уровень холестерина способствует уменьшению мобильности жирных кислот, снижению диффузии белков и липидов, а также увеличению объема и изменению формы эритроцитов. Повышение отношения холестерин/фосфолипиды в плазматических мембранах вызывает снижение проницаемости для воды, ухудшение реологии крови, уменьшение времени циркуляции эритроцитов [26–28].

**Заключение.** Выявленные данные дают право говорить о нарушении представительности белковых фракций мембран эритроцитов, отвечающих за сохранение упругости

мембраны, метаболизм внутри клеток, поддержание стабильности структуры каркаса мембран красных кровяных клеток при остром серозном и особенно при остром гнойном пиелонефрите. Что касается липидного профиля мембран эритроцитов, выявлено уменьшение содержания сфингомиелина и глицерофосфолипидов, определяющих основу липидной составляющей каркаса плазматической мембраны и имеющих главное значение в расположении белковых структур, сохранении правильного метаболизма красных кровяных клеток. Эти изменения в сочетании с нарушениями фракций белков плазматической мембраны и ведут к функциональным перестройкам эритроцитов при остром пиелонефрите. Нарушения структуры и функции мембран эритроцитов могут оказывать влияние на реологические и гемостатические свойства крови, метаболизм, вызывать гипоксические изменения, что может дополнительно потенцировать воспалительный процесс в почечной ткани. Выявленные изменения полноценно не корригируются стандартным лечением при гнойной форме пиелонефрита, что может обуславливать системные его последствия.

**Выводы.** У пациентов с ОСП до лечения выявлен рост уровня лишь одного представителя исследованных белков мембраны циркулирующих эритроцитов из 12, а именно тропомиеозина, что может быть использовано в дифференциальной диагностике форм пиелонефрита.

У пациентов с гнойной формой пиелонефрита выявлено более значительное усиление процессов ПОЛ, ослабление антиоксидантной системы организма и уменьшение адсорбционных характеристик эритроцитов.

С учетом недостаточной эффективности базисного лечения в отношении большинства показателей структурных и функциональных свойств эритроцитов необходимо включение в комплексное лечение иммуномодулирующих и антиоксидантных препаратов при серозной и гнойной формах острого пиелонефрита, что будет способствовать снижению осложнений и усилению регенерационных процессов.

**Рекомендации.** С учетом результатов проведенного нами исследования считаем целесообразным рекомендовать врачам-специалистам использовать в сложных случаях дифференциальной диагностики форм острого пиелонефрита изучение показателей структурных и функциональных свойств эритроцитов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sinyakova L.A. Antibacterial therapy of acute pyelonephritis. Effective pharmacotherapy. 2016;11:34–39. Russian (Синякова Л.А. Антибактериальная терапия острого пиелонефрита. Эффективная фармакотерапия. 2016;11:34–39).
2. Shevyakov M. A. Immunotherapy of infectious and inflammatory diseases of the urinary tract and its effectiveness. Urologia. 2013;2:98–102. Russian (Шевяков М.А. Иммунотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность. Урология. 2013;2:98–102).
3. Kholimenko I.M., Konoplya A.I., Bratchikov O.I., Bystrova N.A., Mavrin M.Yu., Shatokhin M.N. Oxidant Stress in acute serous and purulent pyelonephritis. Nephrology. 2017;21(1):87–94. Russian (Холименко И.М., Конопля А.И., Братчиков О.И., Быстрова Н.А., Маврин М.Ю., Шатохин М.Н. Оксидантный стресс при остром серозном и гнойном пиелонефрите. Нефрология. 2017;21(1):87–94). Doi: <http://dx.doi.org/10.24884/1561-6274-2017-1-87-94>.
4. Kholimenko I.M., Bratchikov O.I., Dzharmok A.R., Shatokhin M.N., Mavrin M.Yu., Bystrova N.A. Laboratory efficacy of standard treatment for acute serous and purulent pyelonephritis. Kurs scientific and practical bulletin «Man and his health.» 2016;1:62–68. Russian (Холименко И.М.,

- Братчиков О.И., Джаримок А.Р., Шатохин М.Н., Маврин М.Ю., Быстрова Н.А. Лабораторная эффективность стандартного лечения при остром серозном и гнойном пиелонефрите. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016;1:62–68).
5. Borovskaya M.K., Kuznetsova E.E., Gorohova V.G., Koryakina L.B., Kurilskaya T.E., Pivovarov Yu.I. Structural and functional characteristics of the erythrocyte membrane and its change in pathologies of various genesis. Bulletin of the VSNC SO RAMS. 2010;3(73):334–354. Russian (Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., Курильская Т.Е., Пивоваров Ю.И. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменение при патологиях разного генеза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010;3(73):334–354).
6. Shishkina L.N., Shevchenko O.G. Blood erythrocyte lipids and their functional activity. Advances in modern biology. 2010;130(6):587–602. Russian (Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность. Успехи современной биологии. 2010;130(6):587–602).
7. Lang F., Qadri S.M. Mechanism and significance eryptosis, the suicidal death of erythrocytes. Blood Purify. 2012;33(1-3):125–130.
8. Konoplya A.I., Prokopenko L.G., Dolgareva S.A., Loktionov A.L., Konoplya A.A., Gavriluk V.P. Structural and functional properties of erythrocytes in normal and pathological conditions. Kursk: KSMU Publishing. 2011; 199 p. Russian (Конопля А.И., Прокопенко Л.Г., Долгарева С.А., Локтионов А.Л., Конопля А.А., Гаврилюк В.П. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии. Курск: Изд-во КГМУ. 2011;199 с.).
9. Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005; 293(13):1653–1662.
10. Minasyan H. Erythrocyte and blood antibacterial defense. Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp). 2014; 4(2):138–143.
11. Serebryanaya N.B., Yakutsen P.P. Erythrocytes as bactericidal cells, participants and regulators of inflammation. Immunology. 2020;41(5):458–469. Russian (Серебряная Н.Б., Якуцени П.П. Эритроциты как бактерицидные клетки, участники и регуляторы воспаления. Иммунология. 2020;41(5):458–469).
12. Konoplya A.I., Lazarenko V.A., Loktionov A.L. The relationship of immunometabolic and erythrocyte disorders with the etiology of acute pancreatitis. Kursk: Publishing House of GOU VPO KSMU of the Ministry of Health of Russia. 2013;162 p. Russian (Конопля А.И., Лазаренко В.А., Локтионов А.Л. Взаимосвязь иммунометаболических и эритроцитарных нарушений с этиологией острого панкреатита. Курск: Изд-во ГОУ ВПО КГМУ Минздрава России. 2013;162 с.).
13. Anderson H.L., Brodsky I.E., Mangalmurti N.S. The evolving erythrocyte: red blood cells as modulators of innate immunity. J. Immunol. 2018;201(5):1343–1351.
14. Togaibaev A.A., Kurguzkin A.V., Rikun I.V. A method for diagnosing endogenous intoxication. Laboratory work. 1988;9:22–24. Russian (Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации. Лабораторное дело. 1988;9:22–24).
15. Shatokhin M.N., Kholimenko I.M., Dzharimok A.R., Mavrin M.Yu., Konoplya N.A., Chirkov S.V. The state of innate immunity before and after complex treatment for acute pyelonephritis. Immunopathology, allergology, infectology. 2016;1:57–63. Russian (Шатохин М.Н., Холименко И.М., Джаримок А.Р., Маврин М.Ю., Конопля Н.А., Чирков С.В. Состояние врожденного иммунитета до и после комплексного лечения при остром пиелонефрите. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016;1:57–63). Doi: 10.14427/jirai.2016.1.57.
16. Dodge G.T., Mitchell C., Hanahan D.J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes. Arch. Biochem. Biophys. 1963;100:119–130.
17. Laemli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature. 1970; 227: 680.
18. Fairbanks G., Steck D.F., Wallach T. Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocyte membrane. Biochemistry. 1971;10(13): 2606–2617.
19. Krylov V.I., Vinogradov A.F., Efremova S.I. Method of thin-layer chromatography of erythrocyte membrane lipids. Laboratory work. 1984;4:205–06. Russian (Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Ефремова С.И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов. Лабораторное дело. 1984;4:205–206).
20. Ilinykh T.Yu., Galyan S.L., Kadochnikov D.Yu., Baranov V.N. The effect of combined anesthesia on the development of oxidative stress in erythrocytes depending on the perfusion regimen during coronary artery bypass surgery. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. Russian (Ильиних Т.Ю., Галян С.Л., Кадочников Д.Ю., Баранов В.Н. Влияние комбинированной анестезии на развитие окислительного стресса эритроцитов в зависимости от режима перфузии при операциях аортокоронарного шунтирования. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014;3(47):45–48).
21. Shevchenko O.G., Shishkina L.N. Analysis of the method of oxidative hemolysis of blood erythrocytes to assess the antioxidant and membrane-protective activity of natural and synthetic compounds. Successes of modern biology. 2014;134(2):133–148; Russian (Шевченко О.Г., Шишкина Л.Н. Анализ метода окислительного гемолиза эритроцитов крови для оценки антиоксидантной и мембранопротекторной активности природных и синтетических соединений. Успехи современной биологии. 2014;134(2):133–148).
22. Bessonova N.S., Kadochnikova G.D. Effect of ketamine and sodium thiopental on the oxidative metabolism of erythrocyte and plasma lipids. Bulletin of the Tyumen State University. Ecology and nature management. 2011;5:130–6. Russian (Бессонова Н.С., Кадочникова Г.Д. Влияние кетамина и тиопентала натрия на окислительный метаболизм липидов эритроцитов и плазмы крови. Вестник Тюменского государственного университета. Экология и природопользование. 2011;5:130–136).
23. Brovina I.L., Byistrova N.A., Lazarenko V.A., Prokopenko L.G. Vitamins. Erythrocytes. Immunity. Kursk: KSMU Publishing House; 2013. 108 p. Russian (Бровина И.Л., Быстрова Н.А., Лазаренко В.А., Прокопенко Л.Г. Витамины. Эритроциты. Иммулитет. Курск: Издательство КГМУ; 2013. 108 с.).
24. Konoplya A.I., Lazarenko V.A., Loktionov A.L. The relationship of immunometabolic and erythrocyte disorders with the etiology of acute pancreatitis. Kursk: Publishing House of GOU VPO KSMU of the Ministry of Health of Russia. 2013;162 p. Russian (Конопля А.И., Лазаренко В.А., Локтионов А.Л. Взаимосвязь иммунометаболических и эритроцитарных нарушений с этиологией острого панкреатита. Курск: Изд-во ГОУ ВПО КГМУ Минздрава России. 2013;162 с.).
25. Purle S.W., Horkan C.M., Moromizato T., Gibbons F.K., Christopher K.B. Nucleated red blood cells, critical illness survivors and postdischarge outcomes: a cohort study. Crit. Care. 2017;21(1):154.
26. Kushnarenko N.N., Govorin A.V., Shcherbakova O.A. Clinical significance of disturbances in the composition of fatty acids in erythrocyte membranes and carbohydrate metabolism in patients with primary gout with arterial hypertension. Clinical medicine. 2012;11:51–3. Russian (Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В., Щербакова О.А. Клиническое значение нарушений состава жирных кислот мембран эритроцитов и углеводного обмена у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией. Клиническая медицина. 2012;11:51–30).
27. Petrov A.M., Zefirov A.L. Cholesterol and lipid rafts of biological membranes. Role in secretion, reception and functioning of ion channels. Advances in the physiological sciences. 2013;44(1):17–38. Russian (Петров А.М., Зефирова А.Л. Холестерин и липидные плотки биологических мембран. Роль в секрети, рецепции и функционировании ионных каналов. Успехи физиологических наук. 2013; 44(1):17–38).
28. Bessonova N.S., Kadochnikova G.D. Effect of ketamine and sodium thiopental on the oxidative metabolism of erythrocyte and plasma lipids. Bulletin of the Tyumen State University. Ecology and nature management. 2011;5:130–6. Russian (Бессонова Н.С., Кадочникова Г.Д. Влияние кетамина и тиопентала натрия на окислительный метаболизм липидов эритроцитов и плазмы крови. Вестник Тюменского государственного университета. Экология и природопользование. 2011;5:130–136).

Поступила 20.12.2022

Принята в печать 16.04.2023

Received 20.12.2022

Accepted 16.04.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

# CHANGES IN THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES IN SEROUS AND PURULENT ACUTE PYELONEPHRITIS

M.N. Shatokhin<sup>1</sup>, I.M. Kholimenko<sup>2</sup>, V.I. Besprozvannyj<sup>3</sup>,  
M.Y. Mavrin<sup>4</sup>, E.N. Konoplya<sup>2</sup>, O.V. Teodorovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Regional budgetary health care institution «Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital» of the Health Committee of the Kursk Region, Kursk, Russia; <sup>3</sup>Department of Clinical Immunology

and Allergology, Faculty of Medicine, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia; \* Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of Russia in Moscow", Moscow, Russia

Corresponding author: M.N. Shatokhin – D.Med.Sci., Professor at the Department of Endoscopic Urology, RMACPE (Head of the Department Dr.Med.Sci., Prof. O.V. Teodorovich), Moscow, Russia; e-mail: sh.77@mail.ru

**Summary.** to establish violations of the structural and functional properties of peripheral blood erythrocytes in serous and purulent acute pyelonephritis before and after conventional therapy.

**Materials and methods.** The structural and functional properties of erythrocytes of 62 patients with various forms of acute pyelonephritis, randomized by age, sex, and the minimum number of concomitant diseases in remission, were examined. Results and its discussion. In serous, to a greater extent, in the purulent form of acute pyelonephritis, violations of the usual ratio of erythrocyte membrane proteins responsible for the flexibility and shaping of the membrane, intracellular metabolism, stabilization and structure formation of the plasma membrane skeleton were established. Disturbances in the lipid content of erythrocyte membranes, which form the basis of the lipid framework of the plasma membrane and play a major role in the ordering of protein macromolecules and normal erythrocyte metabolism, were revealed. **Conclusion.** In the serous and purulent phases of inflammation, disturbances in the qualitative and quantitative variant of the protein and lipid fractions of the membranes cause functional changes in blood erythrocytes that are not normalized by standard treatment in the purulent form of the disease, which requires the development of correction methods.

**Conclusions:** In patients with NDE before treatment, an increase in the level of only one representative of the investigated proteins of the circulating erythrocyte membrane out of 12, namely tropomyosin, was revealed, which can be used in the differential diagnosis of pyelonephritis forms. In patients with a purulent form of pyelonephritis, a more significant increase in lipid peroxidation processes, a weakening of the body's antioxidant system, and a decrease in the adsorption characteristics of erythrocytes were revealed. Given the lack of effectiveness of basic treatment in relation to most indicators of the structural and functional properties of erythrocytes, it is necessary to include immunomodulatory and antioxidant drugs in the complex treatment for serous and purulent forms of acute pyelonephritis, which will help reduce complications and enhance regenerative processes.

**Recommendations:** to recommend to medical specialists to use indicators of structural and functional properties of erythrocytes in difficult cases of differential diagnosis of forms of acute pyelonephritis.

**Keywords:** structural and functional properties of erythrocytes, acute serous and purulent pyelonephritis

*The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Shatokhin M.N., Kholimenko I.M., Besprozvanny V.I., Mavrin M.Y.,*

*Konoplya E.N., Teodorovich O.V. Changes in the structural and functional properties of erythrocytes in serous and purulent acute pyelonephritis. Urologia. 2023;3:21–27*

*Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.21-27>*

#### **Информация об авторах:**

Шатохин М.Н. – д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: sh.77@mail.ru

Беспрозванный В.И. – врач-уролог ООО «СМ-Медика», соискатель кафедры клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Холименко И.М. – к.м.н., врач-уролог, БМУ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Курск, Россия; e-mail: kholimenko@yandex.ru

Маврин М.Ю. – к.м.н., врач-уролог, заведующий урологическим отделением №2 Клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Москва, Россия; e-mail: mavrin01@mail.ru

Конопля Е.Н. – д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; e-mail: konoplya51@mail.ru

Теодорович О.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, руководитель урологического центра частного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница "РЖД-медицина"», Москва, Россия; e-mail: teoclinic1@gmail.com

#### **Information about authors:**

Shatokhin M.N. – D.Med.Sci., Professor at the Department of Endoscopic Urology, RMACPE (Head of the Department Dr.Med.Sci., Prof. O.V. Teodorovich), Moscow, Russia; e-mail: sh.77@mail.ru

Besprozvanny V.I. – urologist at SM-Medica, applicant for the Department of Clinical Immunology and Allergology, Faculty of Medicine, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Kholimenko I.M. – Ph.D. in Medicine, Budgetary medical institution «Kursk regional clinical hospital» health committee of the Kursk region, Kursk, Russia; e-mail: kholimenko@yandex.ru

Mavrin M.Y. – Ph.D. Urologist, Head of the Urological Department No. 2 of the Clinical Hospital of the FKUZ "MSCh MIA of Russia for Moscow" (Moscow), Moscow, Russia; e-mail: mavrin01@mail.ru

Konoplya E.N. – D.Med.Sci., Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; e-mail: konoplya51@mail.ru

Teodorovich O.V. – D.Med.Sci., Professor, Head at the department of endoscopic urology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Russian Ministry of Health, Head of the urological center of private healthcare institution «Central clinical hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russia; e-mail: teoclinic1@gmail.com



Д. Н. Хотько<sup>1</sup>, А. И. Хотько<sup>1</sup>, В. М. Попков<sup>1</sup>, А. И. Тарасенко<sup>2</sup>, А. В. Кулигин<sup>1</sup>,  
Г. В. Подрезова<sup>1</sup>, А. О. Ефимова<sup>3</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПОЧКИ ДО И ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup> Государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь ФТС России», 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 интраоперационного изменения почечной микроциркуляции в ходе перкутанной нефролитотрипсии, а также его динамика в раннем послеоперационном периоде.

*Материалы и методы.* В исследование включены 240 пациентов, находившихся на лечении в клинике урологии Саратовского государственного медицинского университета в 2021–2022 гг. Всем пациентам была выполнена перкутанная нефролитотрипсия. В первую группу вошли 105 пациентов, которым вмешательство выполнено из стандартного доступа 30Ch. Во второй группе больных (n=135) операция выполнялась через доступ диаметром 16Ch. Интраоперационно пациентам проводилось измерение внутрилоханочного давления по предложенной авторами методике, которая заключается в прямой регистрации непосредственно в полостной системе в момент выполнения оперативного вмешательства, что позволяет более быстро и точно оценивать показатели давления в полостной системе. Перед проведением оперативного вмешательства выполнялось доплеровское картирование почечного кровотока, а непосредственно на операционном столе — непрямая регистрация показателя микроциркуляции (ПМ) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Исследование выполнялось в точке пересечения 12-го ребра и поясничной мышцы как на стороне поражения, так и над противоположной почкой. Помимо этого дважды за время проведения оперативного вмешательства в течение 4 мин проводилась регистрация ПМ слизистой свода доступной в прямой видимости чашечки через имеющийся пункционный ход.

*Результаты.* При анализе показателя микроциркуляции (ПМ) в фортисе верхней чашечки до фрагментации конкремента в 1-й группе больных составил  $26,67 \pm 4,7$  пф.ед., у пациентов второй группы —  $25,4 \pm 5,9$  пф.ед. При этом показатель, зарегистрированный на кожных покровах, имел значения  $13,08 \pm 1,2$  пф.ед. в первой группе, а во второй —  $13,1 \pm 0,77$  пф.ед. ( $p > 0,05$ ). При первичной регистрации ПМ сразу после дробления составил  $19,5 \pm 1,2$  пф.ед., на коже в проекции оперированной почки —  $11,2 \pm 0,9$  пф.ед. В проекции контрлатеральной почки ПМ имел значения  $10,2 \pm 0,9$  пф.ед. В случае интраоперационного повышения внутрилоханочного давления ПМ составил  $22,3 \pm 1,6$  пф.ед., на коже при этом регистрировались следующие значения ПМ —  $12,1 \pm 0,7$  пф.ед. Динамика ПМ при накожном измерении имела тенденцию к дальнейшему снижению и на 3-и сутки возвращались к нормальным значениям  $10,3 \pm 0,7$  пф.ед. При превышении интраоперационно внутрилоханочного давления ПМ к 5-м суткам составил  $10,1 \pm 0,4$  пф.ед. При определении корреляции ПМ с данными RI оперированной почки выявлена прямая корреляция средней силы ( $r = +0,516$ ).

*Заключение.* Таким образом, измерение микроциркуляции в интра- и послеоперационном периодах позволяет оценивать изменения интратанальной микроциркуляции как прямым, так и косвенным путем, что позволяет использовать метод в качестве дополнительного критерия для оценки обструктивных изменений и активности калькулезного пиелонефрита.

Значительная корреляция между параметрами ПМ и RI указывает на то, что функциональные изменения почечной и кожной микроциркуляции имеют тенденцию развиваться параллельно.

*Ключевые слова:* лазерная доплеровская флоуметрия, показатель микроциркуляции, индекс резистентности, перкутанная нефролитотрипсия

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 уролитиаза».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Хотько Д.Н., Хотько А.И., Попков В.М., Тарасенко А.И., Кулигин А.В., Подрезова Г.В., Ефимова А.О. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки микроциркуляции почки до и после выполнения перкутанной нефролитотрипсии. Урология. 2023;3:28–32

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.28-32>



**Введение.** Нарушения микроциркуляции имеют решающую роль в дисфункции почечной паренхимы [1]. В настоящее время существует множество методов оценки состояния микроциркуляторного русла [2], причем исследование может проводиться как непосредственно в органе, так и опосредованно, оценивая микроциркуляцию кожных покровов, слизистых оболочек [3]. Существует возможность непосредственно оценивать орган-мишень либо оценивать легкодоступный орган, такой как кожа или сетчатка, чтобы выводы можно было экстраполировать на патологические изменения в других органах при различных заболеваниях [4].

Проблема обострения калькулезного пиелонефрита в послеоперационном периоде в связи с развитием малоинвазивных технологий литотрипсии стоит достаточно остро [5]. Связано это прежде всего с тем, что со стремлением к минимальному диаметру подхода к конкременту и необходимостью достаточной визуализации мы, как правило, расплачиваемся повышением внутриполостного давления и следующими за этим воспалительными осложнениями [6]. Исходя из литературных данных, допустимое и безопасное для манипуляций давление в полостной системе почки составляет не более 30 мм рт.ст. [7]. Наиболее частый способ мониторинга давления выполняется с использованием мочеточникового катетера, установленного ретроградно в полостную систему почки, и зачастую оно может достигать до 50–100 см вод.ст. [8–10].

При повышении давления в полостной системе почки происходят форникальный и тубулярный рефлюксы и далее заброс в венозную систему почки, в связи с чем возникают и гемодинамические нарушения [11]. Опосредованно через сосуди́сто-тканевые рецепторы происходит рефлекторный спазм артерий и снижение тонуса вен, приводящие к венозному полнокровию или венозной индукции почки, что вызывает появление интерстициального отека, увеличение размеров почки, усугубление гипоксии [12]. Нарушение микроциркуляции ткани почки служит благоприятной средой для фиксации и размножения бактерий [13, 14]. Исходя из вышеописанного, исходя из нарушений тканевой перфузии на уровне форникальной микроциркуляции, мы можем в достаточной мере прогнозировать риски и тяжесть калькулезного пиелонефрита в послеоперационном периоде.

Для выполнения этих задач нам необходимы достаточно чувствительные методики определения нарушений форникального кровотока. Самым широко используемым методом в настоящее время является дуплексное картирование, позволяющее оценивать капиллярный кровоток, исходя из определения индекса резистентности (RI) [15]. Кроме того, для оценки почечной микроциркуляции используется спектроскопия [16].

Несмотря на обилие исследований по некоторым из методов оценки микроциркуляции и их возможное применение, клиническое их применение отсутствует, и применяется лишь в научно-исследовательских протоколах. Это, вероятно, обусловлено двумя основными причинами: необходимостью стандартизации протоколов исследований или отсутствием методов лечения, направленных на коррекцию нарушений микроциркуляции [17].

**Цель исследования:** оценка интраоперационного изменения почечной микроциркуляции в ходе перкутанной нефролитотрипсии, а также его динамики в раннем послеоперационном периоде.

**Материалы и методы.** В исследование включены 240 пациентов, находившихся на лечении в клинике урологии Саратовского государственного медицинского универси-

тета в 2021–2022 гг. Всем пациентам была выполнена перкутанная нефролитотрипсия. В первую группу вошли 105 пациентов, которым вмешательство выполнено из стандартного доступа диаметром 30 Ch. Во второй группе больных ( $n=135$ ) операция выполнялась через доступ диаметром 16 Ch. В исследование вошли пациенты в возрасте от 35 до 50 лет без нарушений углеводного обмена, клинических проявлений атеросклеротической болезни и указаний на выраженную артериальную гипертензию. Группы были сопоставимыми по размерам и локализации конкрементов: максимальный размер — до 20 мм, без выраженной ретенции полостной системы почек, плотность камней составила от 1000 до 1650 НУ. Литотрипсия выполнялась при помощи тулиевого лазера мощностью 40 ватт, использовалась энергия 2 Дж с частотой 20 Гц, либо пневматического воздействия аппаратом Lithoclast Master EMS, среднее количество импульсов от 50 до 500 в группе пациентов со стандартным доступом и от 300 до 1500 — при миниперкутанной нефролитотрипсии, при максимальных настройках мощности. Всем пациентам перед созданием функционального хода производилась катетеризация мочеточника однопросветным торцевым катетером 6 Ch. Интраоперационно пациентам проводилось измерение внутрилоханочного давления по предложенной авторами методике. Данная методика заключается в прямой регистрации внутрилоханочного давления непосредственно в полостной системе почки в момент выполнения оперативного вмешательства, что позволяет более быстро и точно оценивать показатели давления в полостной системе. Для этого во время создания функционального хода в полостную систему почки устанавливался миниатюрный датчик давления, что позволяло оставлять открытым мочеточниковый катетер во время оперативного вмешательства в качестве дополнительного пути оттока ирригационной жидкости из полостной системы. Перед проведением оперативного вмешательства выполнялось доплеровское картирование почечного кровотока. Непосредственно на операционном столе выполнялась непрямая регистрация показателя микроциркуляции (ПМ), характеризующего изменение перфузии ткани кровью с помощью лазерной доплеровской флоуметрии на коже в точке пересечения 12-го ребра и поясничной мышцы как на стороне поражения, так и над противоположной почкой. Помимо этого дважды за время проведения оперативного вмешательства в течение 4 мин проводилась регистрация ПМ слизистой свода доступной в прямой видимости чашечки через имеющийся функциональный ход. Первое измерение ПМ проводилось тотчас при дилатации функционального хода, при помощи внутриполостного датчика. Датчик в случае классического диаметра перкутанного доступа позиционировался под визуальным контролем, а в случае минидоступа — под рентгеновским. В ходе оперативного вмешательства постоянно мониторировалось давление в почечной лоханке и регистрировались случаи его превышения, а также давление ирригационной жидкости. Продолжительность оперативного вмешательства составила от 25 до 75 мин в зависимости от интраоперационных условий. В качестве анестезиологического пособия ко всем пациентам применялась перидуральная анестезия, гемостатические средства не применялись, а мочегонные препараты вводились после окончания оперативного вмешательства. Второе измерение ПМ проводилось после фрагментации конкремента и элиминации его фрагментов также с использованием сочетания интравенального и наружного его определения. Оперативное вмешательство у всех вошедших в данное исследование пациентов закан-

чивалось установкой нефростомического дренажа pig tail 10 Ch. Расчетный средний объем кровопотери составил от 5 до 100 мл, что не приводило к выраженному увеличению частоты сердечных сокращений либо гипотензии. В послеоперационном периоде выполнялась регистрация кровотока в наочной точке измерения (реберно-костальный угол) для оценки динамики ПМ с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Нами при этом регистрировался показатель микроциркуляции (ПМ). Величина ПМ представляет собой уровень перфузии объема ткани за единицу времени и измеряется в относительных единицах (перфузионных единицах – пф.ед.). В течение послеоперационного периода нами на 1–3–5-е сутки регистрировались ПМ на коже и также дуплексное исследование почечных сосудов с оценкой почечного кровотока.

Гипертермия в послеоперационном периоде отмечена у 30% больных, из них с повышенным интраоперационным внутрилоханочным давлением в 80% случаев наблюдений. Все пациенты в послеоперационном периоде получали антибактериальную терапию, согласно полученным результатам культурального анализа мочи в дооперационном периоде. Статистическая обработка материала производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.

**Результаты.** При анализе результатов исследования показатели ПМ в форниксе верхней чашечки до фрагментации конкремента в 1-й группе составили  $26,67 \pm 4,7$  пф.ед., у пациентов второй группы –  $25,4 \pm 5,9$  пф.ед. При этом ПМ, регистрируемые на кожных покровах, составляли  $13,08 \pm 1,2$  пф.ед. в первой группе больных, во второй –  $13,1 \pm 0,77$  пф.ед. ( $p > 0,05$ ). Таким образом, мы можем говорить о сопоставимых результатах в группах исходно. В послеоперационном периоде повышение интраоперационно интратанальной давления выше 40 см водного столба было отмечено у 15 пациентов первой группы, а также у 35 пациентов второй группы, что составило 14,3 и 26% пациентов соответственно. При первичной регистрации ПМ сразу после дробления его значения составили  $19,5 \pm 1,2$  пф.ед., на коже в проекции оперированной почки –  $11,2 \pm 0,9$  пф.ед., в проекции контралатеральной почки –  $10,2 \pm 0,9$  пф.ед. У пациентов в случае повышения внутрилоханочного давления интраоперационно ПМ составил  $22,3 \pm 1,6$  пф.ед., на коже при этом ПМ составил  $12,1 \pm 0,7$  пф.ед. Динамика ПМ при наочном измерении имела тенденцию к дальнейшему снижению, и на 3-и сутки возвращалась к нормальным значениям  $10,3 \pm 0,7$  пф.ед. В случае повышения давления интраоперационно выше 40 см вод.ст. ПМ достигал значений  $10,1 \pm 0,4$  пф.ед. к 5-м суткам. Значения ПМ различались в зависимости от вида применяемого воздействия на конкремент. В обеих группах в случае лазерного воздействия ПМ после дробления составлял  $19,7 \pm 1,2$  пф.ед., а при пневматическом –  $21,4 \pm 0,9$  пф.ед. ( $p < 0,05$ ). Достоверных изменений ПМ в зависимости от диаметра выполняемого доступа получено не было.

У пациентов с коралловидным нефролитиазом до оперативного вмешательства RI составлял  $0,73 \pm 0,08$ , что было достоверно выше по сравнению с контралатеральной почкой –  $0,64 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ). В послеоперационном периоде на 1-е сутки индекс резистентности составил  $0,75 \pm 0,09$  с тенденцией к снижению до  $0,65 \pm 0,05$  в течение первых 3 сут. при условии отсутствия клинических проявлений обострения калькулезного пиелонефрита. При этом достоверных различий в зависимости от вида энергетического воздействия не наблюдалось, однако в случае повышения внутрилоханочного давления RI к 3-м послеоперационным суткам составлял  $0,68 \pm 0,03$  со снижением до  $0,65$  к 5-м суткам.

При определении корреляции ПМ с данными RI оперированной почки выявлена прямая корреляция средней силы ( $r = +0,516$ ).

**Обсуждение.** За последние десятилетия важность оценки состояния микроциркуляторного русла стала очевидной благодаря данным, полученным в ходе исследований патофизиологии и стратификации рисков хронических заболеваний внутренних органов, особенно сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. В этом контексте кожная микроциркуляция считается доступным и репрезентативным сосудистым руслом для изучения системной микроциркуляторной реактивности [18]. Действительно, имеются убедительные данные о связи между состоянием микроциркуляции кожи и микроциркуляторной функцией в сосудистом русле различных органов [19]. Несмотря на активное развитие технологий оценки микроциркуляции (МЦК) при различных патологических изменениях внутренних органов и большое количество исследований, посвященных этой теме и опубликованных за последние 40 лет, изучение МЦК преимущественно остается научным вопросом и не находит реального клинического приложения. Этот недостаток, вероятно, обусловлен двумя основными причинами: необходимостью стандартизации протоколов для определения роли в клинической практике или отсутствием методов лечения, направленных на микрососудистую дисфункцию [20, 21].

**Заключение.** Таким образом, измерение микроциркуляции в до- и послеоперационном периодах позволяет оценивать изменения интратанальной микроциркуляции как прямым, так и косвенным путем, что позволяет использовать метод в качестве дополнительного критерия для оценки обструктивных изменений и активности калькулезного пиелонефрита.

Значительная корреляция между параметрами ПМ и RI указывает на то, что функциональные изменения почечной и кожной микроциркуляции имеют тенденцию развиваться параллельно. Полученные данные требуют дальнейшего исследования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sila-asna M., Bunyaravej A., Futrakul P., Futrakul N. Renal microvascular abnormality in chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2006;28(7):609–610. Doi: 10.1080/08860220600839498.
2. Kovaleva M.A., Zhmerenetskiy K.V. A review of direct methods for studying microcirculation and evaluating the data obtained. *Journal. medical. research.* 2020;8(1):79–88. Doi: 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79 Russian (Ковалева М.А., Жмеренетский К.В. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных. *Журнал медицины-биологических исследований.* 2020;8(1):79–88. Doi: 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79).
3. Coulon P., Constans J., Gosse P. Impairment of skin blood flow during post-occlusive reactive hyperemia assessed by laser doppler flowmetry correlates with renal resistive index. *J Hum Hypertens.* 2012;26:56–63. Doi: 10.1038/jhh.2010.117.
4. Postnov D.D., Sosnovtseva O., Tuchin V.V. Improved detectability of microcirculatory dynamics by laser speckle flowmetry. *J Biophotonics.* 2015;8:790–794. Doi: 10.1002/jbio.201500152.
5. Rivera M., Viers B., Cockerill P., Agarwal D., Mehta R., Krambeck A.J. Pre- and postoperative predictors of infection-related complications in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. *Endourol.* 2016;30(9):982–986. Doi: 10.1089/end.2016.0191.
6. 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 (Хотыко Д.Н., Хотыко А.И., Попков В.М., Тарасенко А.И., Ефимова А.О. Роль интраоперационного внутрилоханочного давления в течение послеоперационного периода перкутанной нефролитотрипсии у больных с мочекаменной болезнью.

- Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):82–87)
7. Guo H.Q., Shi H.L., Li X.G., Gan W.D., Zeng L.Q., Liu G.X., et al. Relationship between the intrapelvic perfusion pressure in minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and postoperative recovery. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2008;46(1):52–54.
  8. Jung H., Osther P.J. Intraluminal pressure profiles during flexible ureterorenoscopy. *Springerplus* 2015(4):373. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1114-4>
  9. Doizi S., Letendre J., Cloutier J., Ploumidis A., Traxer O. Continuous monitoring of intrapelvic pressure during flexible ureteroscopy using a sensor wire: a pilot study. *World J Urol* 2021;39(4):1257–1262. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03287-9>
  10. Патент на изобретение № 2 788 282 С1, Российская Федерация, МПК А61В5/03 (2006.01), А61В18/00 (2006.01). Способ интраоперационного определения внутрилоханочного давления при перкутанной литотрипсии у больных мочекаменной болезнью/Хотько Д.Н., Хотько А.И., Попков В.М., Тарасенко А.И.; патентообладатели: ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России – 2022116373, заявл. 17.06.2022, опубл. 17.01.2023 Бюл. № 2].
  11. Csaba Kopitkó, Tibor Gondos, Tibor Fülöp, László Medve. Reinterpreting Renal Hemodynamics: The Importance of Venous Congestion and Effective Organ Perfusion in Acute Kidney Injury. *Am J Med Sci*. 2020;359(4):193–205. Doi: 10.1016/j.amjms.2020.01.012.
  12. Praga M., Sevillano A., Auñón P., González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;9(30):1472–1479.
  13. Hernes J., Buttolph A., Hammer N. C. Acute Pyelonephritis in Adults: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2020;102(3):173–180.
  14. Hudson C., Mortimore G. The diagnosis and management of a patient with acute pyelonephritis. *Br J Nurs*. 2020;29(3):144–150. Doi: 10.12968/bjon.2020.29.3.144.
  15. Гажонова В.Е., Зыкова А.С., Чистяков А.А., Рошчупкина С.В., Романова М.Д., Краснова Т.Н. Прогностическое значение индекса резистентности сосудов почек в оценке прогрессирования хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2015;87(6):29–33. Russian. (Gazhonova V.E., Zykhova A.S., Chistyakov A.A., Roshchupkina S.V., Romanova M.D., Krasnova T.N. Prognostic value of renal resistance index in estimating the progression of chronic kidney disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;87(6):29–33).
  16. Matthias Maruschke, Katja Hagel, Oliver Hakenberg, Thomas Scheeren. Prognostic value of intraoperative measurements of renal tissue oxygenation and microcirculation on renal function in partial nephrectomy. *Clinical Trial Clin Exp Nephrol*. 2018;22(3):735–742. Doi: 10.1007/s10157-017-1506-6.
  17. Cynthia Xu, Frank W Sellke, M Ruhul Abid. Assessments of microvascular function in organ systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;322(6):H891–H905. Doi: 10.1152/ajpheart.00589.2021.
  18. Andor W.J.M. Glaudemans, Thomas C. Kwee, Riemer H.J.A. Start. The Diabetic Foot. *Curr Pharm Des*. 2018;24(12):1241–1242. Doi: 10.2174/1381612824666180302143056.
  19. Gojka Roglic, Nigel Unwin, Peter H Bennett, Colin Mathers, Jaakko Tuomilehto, Satyajit Nag, Vincent Connolly, Hilary King. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2130–2135. Doi: 10.2337/diacare.28.9.2130.
  20. Jolanta Neubauer-Geryk, Magdalena Hoffmann, Melanie Wielicka, Katarzyna Piec, Grzegorz Kozera, Leszek Bieniaszewski. Current methods for the assessment of skin microcirculation: Part 2. *Postepy Dermatol Alergol* 2019;36(4):377–381. Doi: 10.5114/ada.2019.83657. Epub 2019 Aug 30.
  21. Stückler M., Steinberg J., Memmel U., Avermaete A., Hoffmann K., Altmeyer P. Differences in the two-dimensionally measured laser Doppler flow at different skin localisations. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14(1):44–51. Doi: 10.1159/000056333.

Поступила 30.03.2023

Принята в печать 18.04.2023

Received 30.03.2023

Accepted 18.04.2023

#### THE USE OF LASER DOPPLER FLOWMETRY TO ASSESS THE MICROCIRCULATION OF THE KIDNEY BEFORE AND AFTER PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY

D.N. Khotko<sup>1</sup>, A.I. Khotko<sup>1</sup>, V.M. Popkov<sup>1</sup>, A.I. Tarasenko<sup>2</sup>, A.V. Kuligin<sup>1</sup>, G.V. Podrezova<sup>1</sup>, A.O. Efimova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO "Saratov State University named after V.I. Razumovsky" of Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia;  
<sup>2</sup>FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

Moscow, Russia; <sup>3</sup>State public institution «Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia»; Moscow, Russia

Corresponding author: D.N. Khotko – Ph.D., Head of Urologic Department of FGBOU VO "Saratov State University named after V.I. Razumovsky" of Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia;  
e-mail: dnksar@list.ru

**Aim.** To evaluate intraoperative changes in renal microcirculation during percutaneous nephrolithotomy (PCNL), as well as its dynamics in the early postoperative period.

**Materials and methods.** A total of 240 patients treated in the Urology Clinic of the Saratov State Medical University in 2021–2022 were included in the study. All patients underwent PCNL. In the first group (n=105) the standard PCNL through 30 Ch access was done. In the second group (n=135), the procedure was performed through an access of 16 Ch. Intraoperatively, intrapelvic pressure was evaluated according to the author's method, which consists in direct measurement in the collecting system during the procedure, allowing for a faster and more accurate assessment. Prior to surgery, Doppler mapping of the renal blood flow was performed, and indirect registration of the microcirculation index (MCI) was done directly on the operating table using laser Doppler flowmetry (LDF). The diagnostic study was performed at the point of intersection of the 12th rib and the psoas muscle, both on the ipsilateral and contralateral side. In addition, during the procedure, a registration of MI of the mucosa of the calyceal fornix accessible in the direct vision through the access tract for 4 minutes was carried out twice.

**Results.** The index of microcirculation (IM) in the fornix of the upper calyx before the fragmentation of the stone in the 1st group of patients was 26.67±4.7 pf.u. compared to 25.4±5.9 pf.u. in the second group. At the same time, the value recorded on the skin was 13.08±1.2 pf.u. in the first group compared to 13.1±0.77 pf.u. in the second group (p>0.05). During the initial registration, the PM immediately after stone fragmentation was 19.5 ± 1.2 pf.u. while on the overlying skin it was 11.2 ± 0.9 pf.u. In the contralateral kidney area, IM was 10.2±0.9 pf.u. In the case of an intraoperative increase in intrapelvic pressure, IM was 22.3±1.6 pf.u. compared to 12.1±0.7 pf.u. on the skin. The dynamics of IM on the skin tended to further decrease and returned to normal values of 10.3 ± 0.7 pf.u. on the 3rd day. When intraoperative intrapelvic pressure exceeded the normal value, IM by the 5th day was 10.1±0.4 pf.u. When determining the correlation of IM with RI of the ipsilateral kidney, a direct moderate correlation was revealed (r=+0.516).

**Conclusion.** The measurement of microcirculation in the intra- and postoperative period allows to assess changes in the intrarenal microcirculation both directly and indirectly. This method can be used as an additional tool for assessing obstructive changes and the activity of pyelonephritis. A significant correlation between IM and RI indicates that functional changes in the renal and skin microcirculation tend to develop simultaneously.

**Key words:** laser Doppler flowmetry, microcirculation index, resistive index, percutaneous nephrolithotripsy

The study was carried out within the framework of research 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 infectious and cardiovascular complications.

The authors declare no conflict of interest. For citation: Khotko D.N., Khotko A.I., Popkov V.M., Tarasenko A.I., Kuligin A.V., Podrezova G.V., Efimova A.O. The use of laser Doppler flowmetry to assess the microcirculation of the kidney before and after percutaneous nephrolithotomy. *Urologiia*. 2023;3:28–32

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.28-32>

#### Информация об авторах:

Хотько Д.Н. – к.м.н., заведующий отделением урологии, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; РИНЦ Author ID 661608

Хотько А.И. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; РИНЦ AuthorID 1052224



Попков В.М. — д.м.н., заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; РИНЦ AuthorID 412990

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

Кулигина А.В. — д.м.н., заведующий кафедрой скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; РИНЦ AuthorID 360380

Подрезова Г.В. — аспирант кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; РИНЦ AuthorID

Ефимова А.О. — к.м.н., врач-дерматовенеролог, Государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь ФТС России»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1039569

#### Author information:

Khotko D.N. — Ph.D., Head of Urologic Department of FGBOU VO "Saratov State University named after V.I. Razumovsky" of Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; <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 for Innovative Development of the Institute of Urology and Reproductive Health, FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

Kuligin A.V. — Ph.D., MD, Head of the Department of Emergency Anesthesia and Resuscitation and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5705-215X>

Podrezova G.V. — Ph.D. student of the Department of Emergency Anesthesia and Resuscitation and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-2674-068X>

Efimova A.O. — Ph.D., dermatologist and venerologist, State public institution «Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia»; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0548-8231>



Организаторы



При поддержке



14-16 сентября 2023

# XXIII КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

◆ КАЗАНЬ ◆ «Казань Экспо»

## КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

### «Новые дороги – новые шаги»

- Что необходимо делать и как для повышения качества амбулаторной и госпитальной урологической помощи в России?
- Новые возможности фармацевтики для урологической практики.
- Онкоурология – меньше или больше хирургии в перспективе, меньше или больше терапии в будущем?
- Инфекции в урологии: микробиота, микробиом, антибиотики, пробиотики, новые лабораторные возможности.
- Гиперплазия простаты – границы терапии и хирургии, текущая оценка эффективности реальной практики лечения.
- Новации в проблемах мочекаменной болезни – что следует развивать, а что должно уйти из практики?
- Андрология, мужское здоровье – оценки настоящего времени и что в будущем?
- Урология и фундаментальные исследования – фьюжн или разлука? Что сделано и что собирается сделать?
- Новые техники, технологии, стартапы, искусственный интеллект – инновации, которые удивляют.
- Реконструктивно-пластическая хирургия – новые методики, новые результаты.
- Импортзамещение – настоящее и что в будущем?
- Междисциплинарные взаимодействия – будущее развития урологии.
- Функциональная урология – всё ли материально?
- Лучевые методы диагностики и лечения – неотъемлемая часть урологии.

### По вопросам участия:

Волосенкова Богдана

+7 (929) 674-74-97

E-mail: [info@congress-rou.ru](mailto:info@congress-rou.ru)

РЕКЛАМА



[congress-rou.ru/rou2023](http://congress-rou.ru/rou2023)



Е. В. Кульчавеня<sup>1,2</sup>, А. И. Неймарк<sup>3</sup>, А. Ю. Цуканов<sup>4</sup>, А. Б. Неймарк<sup>3</sup>, М. В. Раздорская<sup>5</sup>

## ХРОНИЧЕСКИЙ ЦИСТИТ: КАК ПРОДЛИТЬ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД?

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск, Россия; <sup>2</sup> МЦ «Авиценна», Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, Барнаул, Россия; <sup>4</sup> ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ, Омск, Россия;

<sup>5</sup> Отделенческая клиническая больница РЖД, Барнаул, Россия

Автор для связи: Е. В. Кульчавеня — д.м.н., профессор; профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, научный руководитель урологического отделения МЦ «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», Новосибирск, Россия; e-mail: urotub@yandex.ru

**Введение.** В структуре инфекций мочевыводящих путей (ИМП) преобладает хронический цистит. Международные рекомендации в основном нацелены на лечение острого неосложненного цистита; методология ведения больных хроническим циститом разработана недостаточно.

**Материалы и методы.** В проспективное многоцентровое рандомизированное сравнительное контролируемое исследование была включена 91 пациентка, которых распределили в три группы: первая группа сравнения (контрольная) ГС-1 — 32 человека (получали базовую антибактериальную терапию в течение 5 дней), 2-я группа сравнения ГС-2 — 28 человек (получали базовую терапию плюс ректальные суппозитории Суперлимф® 25 ЕД 1 раз в день в течение 10 дней) и основная группа ОГ — 31 человек (получали базовую терапию в сочетании с применением ректальных суппозиторий Суперлимф® в дозе 10 ЕД 1 раз в день в течение 20 дней). Базовая антибактериальная терапия включала фосфомицин трометамол 3,0 г однократно и фуразидин по 100 мг трижды в течение 5 дней.

Для оценки отдаленных результатов пациентки приглашались на контрольное обследование через 6 мес. после окончания терапии.

**Цель исследования:** определить отдаленные результаты комбинированной этиопатогенетической терапии больных хроническим циститом, включившей ректальные суппозитории Суперлимф® в дозе 10 и 25 ЕД.

**Результаты.** Через полгода для оценки отдаленных результатов на прием пришли 82 (90,1%) женщины из 91, включенной в исследование.

В ГС-1 за истекшие полгода рецидив заболевания развился у 17 (60,7%) больных в среднем через  $67,3 \pm 9,4$  дня. В ГС-2 рецидив цистита наблюдался у 12 (44,4%) пациенток, причем безрецидивный период был дольше — в среднем  $84,3 \pm 9,2$  дня. Наилучшие результаты продемонстрировали пациентки ОГ, у которых безрецидивный период продолжался в среднем  $123,5 \pm 8,7$  дня, и рецидив развился всего у 8 (29,6%) пациенток, а у 19 (70,4%) признаков заболевания после завершения лечения в течение полугодия не наблюдалось. Различия между группами высокостатистически значимы ( $p < 0,001$ ). Во всех группах ни у одной больной за период наблюдения не было более одного обострения заболевания. **Заключение.** Сочетанная антибактериальная терапия привела к отсутствию рецидива в течение полугодия у 39,3% больных хроническим циститом. Комплексная этиопатогенетическая терапия, включившая ректальные суппозитории Суперлимф®, позволила статистически значимо сократить число обострений и удлинить безрецидивный период. Среди пациенток, получавших курс локальной циткиновой терапии в дозе 25 ЕД в течение 10 дней, в 55,6% случаев не было обострений хронического цистита в течение 6 мес. В группе больных, получавших наряду с этиотропной терапией ректальные суппозитории Суперлимф® в дозе 10 ЕД в течение 20 дней, рецидив заболевания отсутствовал у 70,4% больных.

**Ключевые слова:** цистит; хронический цистит; уропатоген; лечение; патогенетическая терапия; Суперлимф®; таргетная циткиновая терапия

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., Неймарк А.Б., Раздорская М.В. Хронический цистит: как продлить безрецидивный период? Урология. 2023;3:34–41  
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.34-41>

**Введение.** Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) не теряют актуальности и являются одними из наиболее распространенных инфекций в повседневной клинической практике [1]. К примеру, по данным Французского национального агентства по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения, ИМП в настоящее время занимают третье место среди амбулаторных назначений антибиотиков во Франции [2]. В Российской Федерации за последние годы эпидемиологических исследований по циститу не проводилось.

ИМП является частой причиной обращения за медицинской помощью и назначения противомикробных препаратов. Около 60% женщин хотя бы раз в жизни перенесли ИМП, у 30–40% ИМП имеют рецидивирующий характер (РИМП) и значительно снижают качество жизни [3]. В частности, в Австралии ежегодно по поводу РИМП госпитализируют более 76 тыс. пациентов, что влечет расходы в размере 909 млн австралийских долларов [4, 5]. Назначения антибиотиков при бессимптомной бактериурии людям без специфических факторов риска в настоящее

время повсеместно не рекомендуется, однако происходит с удручающей частотой, что вызывает опасения по поводу роста глобальной множественной антибиотикорезистентности уропатогенов [6–8]. Во многих клинических руководствах в профилактике ИМП рекомендуется обходиться без антибиотиков, используя вагинальные эстрогены у женщин в постменопаузе, препараты клюквы, иглоукалывание и иммуноактивную профилактику [9–11].

Неоправданно широкое применение антибиотиков, нередко не оптимальное, идущее вразрез с клиническими рекомендациями, не только приводит к селекции устойчивых штаммов уропатогенов с повышенной вирулентностью, но и маскирует туберкулез мочеполовой системы [12, 3]. В структуре ИМП отмечено преобладание хронического рецидивирующего цистита с частыми обострениями [14, 15]. По данным ранее проведенного нами исследования из 3459 пациенток амбулаторного урологического приема по поводу острого цистита обратились 284 (8,2%) пациентки, а по поводу хронического цистита – более чем в 2 раза больше (655 больных – 18,9%) [15]. Возникают закономерные вопросы. Почему у некоторых женщин острый цистит возникает однократно, а у других переходит в хроническую форму заболевания? От чего зависит частота рецидивов цистита? Являются ли антропометрические особенности предпосылкой развития цистита, влияют ли на его течение и частоту рецидивов? Стандартами факторами риска развития хронического цистита являются эктопия наружного отверстия уретры, сахарный диабет, эстрогенодефицит. Но только ли эти факторы влияют на частоту рецидивов и результаты терапии? И как продлить безрецидивный период заболевания?

Не пытаясь объять необъятное, в настоящем исследовании мы попытались найти ответ на вопрос: достаточно ли антибактериальной терапии, или необходимы меры патогенетического воздействия?

Перспективным направлением в лечении ИМП является применение отечественного препарата Суперлимф®, представляющего собой коктейль природных антимикробных пептидов и цитокинов; его эффективность подтверждена рядом исследований [16, 17]. В нашей работе мы оценивали непосредственные результаты применения Суперлимф® в проспективном многоцентровом рандомизированном сравнительном контролируемом исследовании, в которое была включена 91 пациентка [17].

**Цель** настоящей работы – определить отдаленные результаты комбинированной этиопатогенетической терапии больных хроническим циститом, включившей ректальные суппозитории Суперлимф® в дозе 10 и 25 ЕД.

**Материалы и методы.** В проспективное многоцентровое (клинические базы Новосибирского, Алтайского, Омского медицинских университетов, отделенческая клиническая больница РЖД, Барнаул) рандомизированное сравнительное контролируемое исследование была включена 91 пациентка. Когорта больных случайным методом была распределена в три группы: первая группа сравнения (контрольная) ГС-1 – 32 человека, все пациентки этой группы получали только базовую антибактериальную терапию в течение 5 дней, 2-я группа сравнения ГС-2 – 28 человек (больные этой группы получали базовую терапию плюс Суперлимф® в виде ректальных суппозиторий в дозе 25 ЕД однократно в день в течение 10 дней) и основная группа ОГ – 31 человек, который получал базовую терапию в сочетании с применением ректальных суппозиторий Суперлимф® в дозе 10 ЕД 1 раз в день в течение 20 дней.

Базовая антибактериальная терапия во всех трех группах была идентичной: фосфомицина трометамол 3,0 г на ночь

однократно и фуразидин по 100 мг трижды в день после еды в течение 5 дней. Комбинация антибиотика фосфомицин с антибактериальным химиопрепаратом фуразидин обусловлена следующими соображениями. Если при остром неосложненном цистите хороший и быстрый эффект можно получить при антибактериальной монотерапии препаратом первого выбора (фосфомицин или нитрофуран), то в случае развития хронического цистита, который вызывается реинфекцией и суперинфекцией, необходим комплексный подход. Монотерапия при хроническом цистите вследствие формирования биопленок, тем более внутриклеточной персистенции *E. coli* может оказаться недостаточно эффективной, о чем свидетельствует большая частота рецидивов у женщин, больных хроническим циститом, получающих стандартную терапию. Одновременный прием больной хроническим циститом фосфомицина трометамол 3,0 г однократно и фуразидина в течение 5 дней в качестве эмпирической терапии имеет ряд преимуществ, поскольку покрывает весь возможный спектр возбудителей, а также перекрывает потенциально возможную лекарственную устойчивость уропатогена у больных хроническим циститом, уже получавших много курсов антибактериальной терапии. Кроме того, комбинация антибиотика и химиопрепарата действует на патоген с разных позиций, что минимизирует риск образования биопленки и ухода возбудителя в состояние персистенции. Клинические рекомендации дают четкие и недвусмысленные указания по лечению больных острым неосложненным циститом, в отношении же хронического цистита рекомендации более осторожные.

Оценку непосредственной эффективности лечения проводили путем анализа лабораторных показателей (общий анализ мочи, посев мочи на микрофлору), анализа самосто-ятельно заполненной шкалы симптомов острого цистита Acute Cystitis Symptom Score (ACSS); также определяли в динамике показатели локальной микроциркуляции, измеренной при помощи лазерной доплерофлуометрии (ЛДФ) в области наружного отверстия уретры и на уровне ее середины трансвагинально. Для оценки отдаленных результатов пациентки приглашались на контрольное обследование через 6 мес. после окончания терапии.

Результаты исследования были обработаны с использованием электронных таблиц Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office, 2007. Все количественные данные описывались как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD). При описании качественных данных использовали абсолютные значения (*n*) и проценты (%). Гипотеза об отсутствии статистически значимого влияния фактора отвергалась при  $p > 0,05$ .

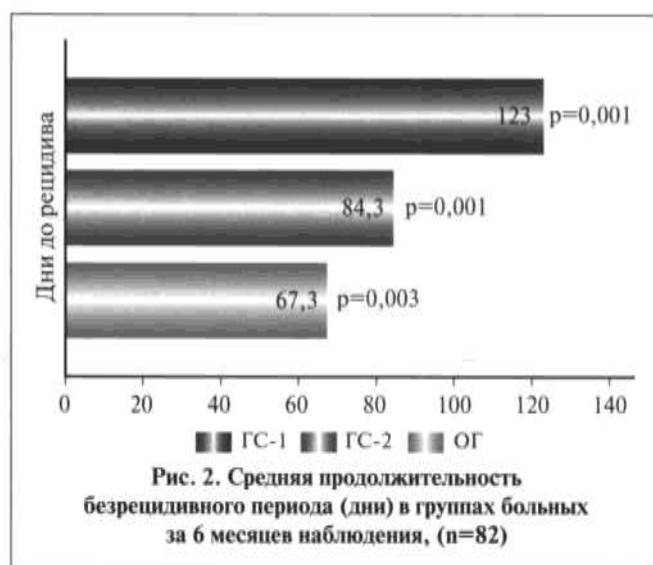
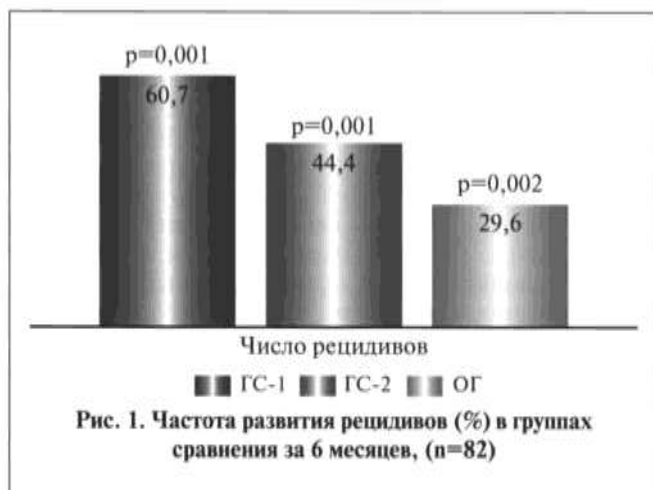
**Результаты.** Через полгода для оценки отдаленных результатов на прием пришли 82 (90,1%) женщины из 91, включенной в исследование. Уточнить причину неявки остальных не представилось возможным.

Среди 82 больных 28 (87,5% от исходного количества) были из первой группы сравнения (ГС-1); эти пациентки получали комбинацию антибактериальных препаратов без патогенетической поддержки. Остальные 54 пациентки в равном количестве относились ко 2-й группе сравнения (ГС-2) – 27 больных (96,4% от исходного количества) и к основной группе (ОГ) – также 27 больных (87,1% от исходного количества).

Контрольное обследование установило картину, представленную в таблице.

У всех пациенток на момент включения в исследование заболевание отвечало критериям понятия «рецидивирующий (хронический) цистит», то есть обострение разви-





валось как минимум дважды за последние полгода или трижды за год. После терапии в ГС-1 за истекшие полгода рецидив заболевания развился у 17 (60,7%) больных в среднем через 67,3±9,4 дня, а у 9 пациенток в течение 6 мес. проявлений заболевания не наблюдалось. В ГС-2 рецидив цистита наблюдался у 12 (44,4%) пациенток, причем безрецидивный период был дольше — в среднем 84,3±9,2 дня. У 15 пациенток за время наблюдения обострений цистита не возникло. Наилучшие результаты продемонстрировали пациентки ОГ, которые помимо базовой терапии дополнительно получали Суперлимф® в дозе 10 МЕ ректально

в течение 20 дней. Безрецидивный период у них продолжался в среднем 123,5±8,7 дня, и рецидив развился всего у 8 (29,6%) пациенток. У 19 (70,4%) больных этой группы признаков заболевания после завершения лечения в течение полугода не наблюдалось, хотя до получения комбинированной этиопатогенетической терапии с использованием ректальных суппозиториях Суперлимф® они обращались к врачу по поводу обострения цистита как минимум дважды за последние полгода или трижды в течение года. Различия между группами высокодостоверны ( $p<0,001$ ). Во всех группах ни у одной больной за период наблюдения не было более одного обострения заболевания.

Сравнительная частота появления рецидива цистита показана на рис. 1.

При развитии рецидива цистита пациентки получали ту же терапию, в том же объеме, что и при включении в исследование. Среднюю продолжительность «холодного» безрецидивного периода в группах демонстрирует рис. 2.

**Обсуждение.** Инфекции мочевыводящих путей, в частности РИМП, лечат специалисты различных специальностей, включая терапевтов, педиатров, гериатров, инфекционистов, гинекологов и урологов. Различные руководства профессиональных сообществ были разработаны и опубликованы, чтобы помочь стандартизировать лечение, основанное на доказательствах. Однако остаются значительные области неопределенности, а также различия в силе и содержании рекомендаций.

Был проведен сравнительный анализ рекомендаций по ведению больных рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей основных девяти урологических и неурологических организаций [11]:

1. Европейская Ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU);
2. Национальный институт здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE);
3. Общество акушеров и гинекологов (Society of Obstetricians and Gynecologists, SOGC) Канады;
4. Американская академия семейных врачей (American Academy of Family Physicians, AAFP);
5. Мексиканский колледж специалистов по гинекологии и акушерству (Mexican College of Gynecology and Obstetrics Specialists, COMEGO);
6. Швейцарское общество гинекологов и акушеров (Swiss Society of Gynecology and Obstetrics, SSGO);
7. Испанское общество инфекционных заболеваний и клинической микробиологии (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, SEIMC);

| Отдаленные результаты лечения больных хроническим циститом через 6 мес. (n=82) |            |             |             | Т а б л и ц а |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|-------------|---------------|
| Критерий                                                                       | ГС-1, n=28 | ГС-2, n=27  | ОГ, n=27    |               |
| Типичные баллы шкалы ACSS                                                      | 2,2±0,09   | 1,7±0,06*   | 1,4±0,03!   |               |
| Качество жизни по шкале ACSS                                                   | 0,6±0,02   | 0,5±0,01    | 0,4±0,01    |               |
| Сумма баллов по шкале ACSS                                                     | 2,8±0,04   | 2,2±0,03    | 1,8±0,02!   |               |
| Лейкоцитурия (n/%)                                                             | 1/3,6%     | 0           | 0           |               |
| Бактериурия (n/%)                                                              | 2 / 7,1%   | 0           | 0           |               |
| Индекс микроциркуляции уретры (п.е.)                                           | 27,11±0,02 | 29,78±0,02* | 29,69±0,02! |               |
| Индекс микроциркуляции влагалища (п.е.)                                        | 27,22±0,01 | 29,59±0,07* | 29,77±0,06! |               |

\* - различие статистически значимо при сравнении данных ГС1 и ГС-2; ! - различие статистически значимо при сравнении данных ГС1 и ОГ.



# СУПЕРЛИМФ®

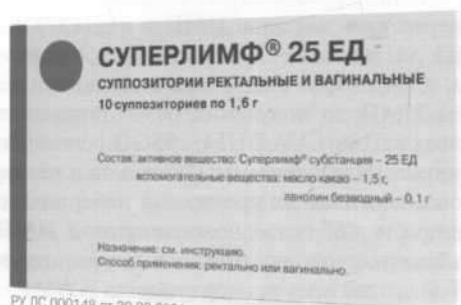
стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

## ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В УРОЛОГИИ

- Снижает рецидивы хронических заболеваний (герпеса, цистита и др.)<sup>1</sup>
- Обладает прямым противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием<sup>1,2</sup>
- Подавляет рост и размножение E.coli<sup>4</sup>
- Ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы<sup>3,4</sup>
- Суперлимф в комплексной терапии хронического простатита<sup>5</sup>:
  - + улучшает показатели спермограммы
  - + увеличивает подвижность сперматозоидов на 42%
  - снижает MAP-тест на 65%
  - уменьшает оксидативный стресс на 56%

Суперлимф – новое преимущество в комплексной терапии мужского бесплодия<sup>5</sup>

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



На правах рекламы

РУ ЛС 000148 от 30.09.2021



Многогранность природного содержания!

## ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Комплексное лечение герпеса, хронического цистита, простатита<sup>5</sup>, вирусных и бактериальных инфекций в урологии

1. Инструкция по медицинскому применению

2. Ковальчук Л.В., Ганюковская Л.В., Павлов В.Ф., Барклевин О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro". // Журнал ЖМЗИ. - 2005. - №1. - С.57-60.

3. Ковальчук Л.В., Ганюковская Л.В., Никиткина Л.В., Долгина Е.Н., Шаповалова О.Н. "От аутолимфоцитоза 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., Авдеева Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты". // Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26

5. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Вторович В.В., Мурадян А.А., Гамидов 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



8. Немецкая Ассоциация научных медицинских обществ (German Association of Scientific Medical Societies, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF);

9. Совокупно Американская урологическая ассоциация (American Urological Association)/Канадская урологическая ассоциация (Canadian Urological Association)/Общества уродинамики, женской тазовой медицины и реконструкции мочеполовой системы (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction (AUA/CUA/SUFU).

Определение и оценка рецидивирующих ИМП (РИМП), а также стратегии их антибиотикопрофилактики в основном были едины и подчеркивали важность получения культур мочи, ограничения цистоскопии и визуализации верхних мочевыводящих путей у женщин без факторов риска. Однако выявлены различия в отношении рекомендаций симптоматического лечения, самостоятельного назначения антибиотиков (так называемая пациент-индуцированная терапия) и неантибактериальной профилактики рецидивов, куда вошли препараты клюквы, D-манноза, вагинальные эстрогены, иммуноактивная профилактика с помощью препарата OM-89, внутрипузырные инстилляции гликозаминогликанов и фитотерапевтические средства [11, 18]. Недавние рандомизированные данные подтверждают использование метенамина гиппурата. Все руководства поддерживали либо непрерывную, либо посткоитальную профилактическую антибиотикотерапию. Но! Все руководства в основном ограничивались рекомендациями для здоровых небеременных женщин с неосложненным циститом, который, являясь доброкачественным заболеванием, в ряде случаев склонен к самоизлечению. Ни одно из руководств не давало рекомендаций по ведению рецидивирующих осложненных ИМП.

Определение РИМП во всех руководствах определяется как два или более эпизода симптоматической ИМП в течение последних 6 мес. или три или более эпизодов ИМП в течение 12 мес. Рекомендации AUA/CUA/SUFU дополнительно включают «культурально подтвержденные эпизоды острого бактериального цистита и связанные с ним симптомы». Положительный результат посева был определен в Руководстве SOGC как  $10^5$  и более колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл при бессимптомной бактериурии, или  $>10^3$  КОЕ/мл для пациентов с симптомами, в то время как рекомендации AAFP определяли положительный результат посева у пациенток с симптомами при росте  $10^3$ /мл известного уропатогена. SEIMC допускает диагноз «цистит» у женщин с симптомами при более низком пороговом значении данных микробиологического исследования ( $\geq 10^2$  КОЕ/мл). Во всех руководствах, кроме NICE, подчеркивалась важность посева мочи для первоначальной диагностики РИМП. Определение неосложненного цистита, согласно EAU, звучит так: «Острый спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин без соответствующих анатомических и функциональных аномалий в мочевыводящих путях или сопутствующих заболеваний» [10, 11]. Рекомендации по диагностике каждого острого эпизода РИМП различались. В руководствах AUA/CUA/SUFU и COMEGO рекомендуется использовать тест-полоски и проводить посев мочи при каждом остром эпизоде ИМП. Напротив, EAU и AAFP показали, что повторного посева мочи обычно не требуется, если присутствуют типичные симптомы и пациенты адекватно реагируют на антибиотики. Такой подход поддерживают и рекомендации SOGC. Однако при наличии атипичных симптомов или в

случае отсутствия ответа на антибактериальную терапию EAU и AAFP рекомендуют выполнять посев мочи.

Многие руководства (AUA/CUA/SUFU, SOGC и AAFP) рекомендуют проводить гинекологический осмотр женщин с РИМП, особенно при наличии признаков атрофии слизистой влагалища или пролапсе тазовых органов. Большинство руководств согласны с тем, что дополнительное обследование, включая цистоскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ) и урографию, как правило, имеют низкую диагностическую ценность и поэтому не должны рутинно проводиться женщинам без факторов риска [19]. Однако сила этих рекомендаций была переменной. Под маской цистита может скрываться уротелиальный рак, и при наличии соответствующих подозрений показано дальнейшее обследование. Поэтому руководства SOGC и AWMF рекомендуют цистоскопию и визуализацию верхних мочевыводящих путей пациенток с гематурией и персистирующим ростом микрофлоры, отличной от *E. coli* (мнение экспертов; недостаточно доказательств). SSGO рекомендовало цистоскопию при трех и более ИМП в год и компьютерную томографию почек с контрастным усилением при двух и более эпизодах пиелонефрита в год.

Все руководства рекомендуют короткие (менее 7 дней) курсы антибиотиков для лечения острых эпизодов РИМП. Для антибиотикопрофилактики все руководства поддерживают как непрерывный, так и посткоитальный режимы. В руководствах SSGO и AWMF подчеркивается, что профилактическое назначение антибиотиков должно быть последним средством после исчерпания других профилактических мер. Руководства EAU, AUA/CUA/SUFU и AAFP не рекомендуют лечение бессимптомной бактериурии. Самостоятельная диагностика ИМП и самостоятельное назначение антибиотиков для пациенток, соблюдающих режим лечения, является умеренно-сильной рекомендацией в руководствах EAU, AUA/CUA/SUFU, SOGC и SSGO. AAFP предлагает применять эту стратегию лечения тем, кто отказывается от профилактического назначения антибиотиков, а SEIMC рекомендует ее только тем, у кого имеют место менее трех эпизодов ИМП в год. COMEGO считает, что нет достаточных доказательств в поддержку этой «практики». Симптоматическое ведение пациенток с подозрением на ИМП до получения результатов посева мочи поддерживают AUA/CUA/SUFU. SSGO рекомендует на 48 ч ограничиться назначением анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов небеременным женщинам в возрасте  $<65$  лет с неосложненной ИМП и добавлять антибиотикотерапию только в случае отсутствия эффекта. Той же тактики придерживается AWMF при неосложненном цистите с симптомами легкой и средней степеней тяжести и в зависимости от предпочтений пациентки после оценки риска. Руководство NICE рекомендует начинать с симптоматического лечения всех пациенток, но беременным женщинам также сразу назначать антибиотики; прочим пациенткам антибактериальную терапию проводить отсроченно, если симптомы стабильны или ухудшаются через 48 ч. AAFP, хотя и признает, что эта стратегия может ограничивать использование антибиотиков, не рекомендует откладывать их назначение. EAU полагает, что симптоматическое лечение может обсуждаться в качестве альтернативы для отдельных пациенток, но антибиотики по-прежнему рекомендуются на основании результатов рандомизированных клинических испытаний.

После успешного лечения острого эпизода важны профилактические меры для предупреждения рецидива ИМП. EAU (у женщин в постменопаузе), SSGO и SEIMC (осо-

бенно у женщин в постменопаузе или с вагинальной атрофией) настоятельно рекомендуют заместительную терапию вагинальными эстрогенами для профилактики РИМП, в то время как в других руководствах сила таких рекомендаций оценивается от слабой до умеренной. Добавки с препаратами клюквы были настоятельно рекомендованы руководством SOGC, в то время как другие дали только слабую-умеренную рекомендацию. В большинстве руководств содержится слабая рекомендация по изменению поведения для профилактики РИМП (за исключением AWMF: сильная рекомендация). В частности, руководства AUA/CUA/SUFU рекомендуют увеличить потребление пероральной жидкости и изменить способ контрацепции, в первую очередь отказаться от спермицидов. Наши данные также подтверждают зависимость частоты рецидивов цистита от метода контрацепции; в проведенном исследовании показано, что женщины, использующие презерватив, имели большую частоту обострений, чем те, кто принимал оральные комбинированные контрацептивы [20]. Рекомендации NICE также предлагают посткоитальное мочеиспускание, применять душ после дефекации, не задерживать мочеиспускание, не носить окклюзионное белье. Однако в руководствах EAU и AUA/CUA/SUFU подчеркивается отсутствие доказательств эффективности этих мер. Все руководства согласились с тем, что недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать пробиотики и продукты лактобактерий. D-манноза была настоятельно рекомендована SEIMC из-за ее эффективности, сходной с нитрофурантоином [11]. EAU, SSGO и AWMF также поддерживают использование D-маннозы (слабые-умеренные рекомендации), в то время как NICE рекомендует применять D-маннозу небеременным женщинам в качестве самопомощи [21]. SOGC, COMEGO, SSGO и AAFP рекомендовали избегать использования спермицидов. Руководства EAU, COMEGO, SEMIC, SSGO и AWMF рекомендовали иммуноактивную профилактику с помощью препарата OM-89. В рекомендациях SOGC предлагалось рассмотреть возможность применения иглоукалывания для профилактики РИМП у женщин, которые не реагируют или не переносят профилактику антибиотиками [22, 23], хотя иглоукалывание не было включено в другие руководства. Гиппурат метенамина — уроантисептик, представляет собой пролекарство, из которого в кислой среде высвобождается формальдегид, оказывающий противомикробное действие. В организме расщепление метенамина происходит в почках, а также в очаге воспаления (т.к. развитие воспаления сопровождается изменением реакции среды в кислую сторону). Гиппурат метенамина был рекомендован SSGO для краткосрочной терапии, в то время как SEIMC не рекомендовало его использование, а другие руководства (EAU, AUA/CUA/SUFU) сообщали о противоречивых/недостаточных доказательствах для вынесения рекомендации его применения. Фитотерапевтические средства были кратко включены в руководства SSGO и AWMF.

Таким образом, различные международные руководства по ведению РИМП содержат разные рекомендации. Определение и оценка РИМП в основном едины. Различия касаются симптоматического лечения и отсроченной антибиотикотерапии при острых эпизодах ИМП. Рекомендации по неантибиотикопрофилактике различались, особенно в отношении продуктов из клюквы, вагинального эстрогена и образа жизни. Гиппурат метенамина широко не рекомендовался, но ожидается, что он будет включен в будущем. Иммуноактивная профилактика эффективна, но используется недостаточно часто. Большинство руководств огра-

ничивали свои рекомендации здоровыми небеременными женщинами с неосложненным циститом, но по ведению хронического цистита рекомендации детально не разработаны.

Патогенетическая терапия в лечении больных РИМП имеет важное значение, и особое место в широком списке средств патогенетического воздействия занимают антимикробные пептиды (АМП) в комплексе с противовоспалительными пептидами. По своей сути АМП — соединения, продуцируемые прокариотическими и эукариотическими клетками; низкомолекулярные белки, обладающие антимикробной активностью в отношении как грамположительных и грамотрицательных бактерий, так и вирусов и грибов. В борьбе организма с инфекцией принимают участие и цитокины — собирательное название белковых, полипептидных, гормоноподобных модуляторов, продуцируемых клетками иммунной системы. Отечественный препарат Суперлимф® представляет собой коктейль АМП и противовоспалительных цитокинов, что позволяет ему стимулировать фагоцитоз, способствовать гибели внутриклеточных паразитов, регулировать миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивать активность естественных киллеров [24]. Ряд диссертационных исследований показал, что препарат обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов [25, 26].

**Заключение.** Сочетанная антибактериальная терапия привела к отсутствию рецидива в течение полугода у 39,3% больных хроническим циститом. Комплексная этиопатогенетическая терапия, включившая ректальные суппозитории Суперлимф®, позволила статистически значимо сократить число обострений и удлинить безрецидивный период. Среди пациенток, получавших курс локальной цитокиновой терапии в дозе 25 ЕД в течение 10 дней, в 55,6% случаев не было обострений хронического цистита в течение 6 мес. В группе больных, получавших наряду с этиотропной терапией ректальные суппозитории Суперлимф® в дозе 10 ЕД в течение 20 дней, рецидив заболевания в течение полугода отсутствовал у 70,4% пациенток. Таким образом, пролонгированный курс препарата Суперлимф даже в более низкой дозировке более перспективен в плане предотвращения рецидивов РИМП.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barea B.M., Veeratterapillay R., Harding C. Nonantibiotic treatments for urinary cystitis: an update. *Curr Opin Urol.* 2020;30(6):845–852. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000821.
2. Bey L., Touboul P., Mondain V. Recurrent cystitis: patients' needs, expectations and contribution to developing an information leaflet — a qualitative study. *BMJ Open.* 2022;22(12):e062852. Doi: 10.1136/bmjopen-2022-062852.
3. Renard J., Ballarín S., Mascarenhas T., Zahran M., Quimper E., Choucair J., Iselin C.E. Recurrent Lower Urinary Tract Infections Have a Detrimental Effect on Patient Quality of Life: a Prospective, Observational Study. *Infect Dis Ther.* 2014;4(1):125–135. Doi: 10.1007/s40121-014-0054-6.
4. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care and Australian Institute of Health and Welfare. The Fourth Australian Atlas of Healthcare Variation. Sydney, NSW: ACSQHC, 2021.
5. OUTBREAK Consortium. A One Health Antimicrobial Resistance Economic Perspective. Sydney, NSW: UTS, 2020.
6. Cai T., Nesi G., Mazzoli S., Meacci F., Lanzafame P., Caciagli P., Mereu L., Tateo S., Malossini G., Selli C., Bartoletti R. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1655–1661. Doi: 10.1093/cid/civ696.
7. Johansen T.E.B., Zahl P., Baco, E., Bartoletti R., Bonkat G., Bruyere F., Cai T., Cek M., Kulchavenya E. et al. Antibiotic resistance, hospitalizations, and mortality related to prostate biopsy: first report from the Norwegian Patient



Registry. World J Urol. 2020;38:17–26. Doi: 10.1007/s00345-019-02837-0.

8. Choe H.S., Lee S.J., Cho Y.H., Çek M., Tandoğdu Z., Wagenlehner F., Bjerklund-Johansen T.E., Naber K., Nikfalloh A., Kassem A.M., Aljubory A.Kh., Salman A., Kutmanova A.Z., Usupbaev A.Ch., Daud Natsheh A.E., Andreychikov A.V., Plekhanova A.Yu., Vinokurov A.D., Dolguy A.A., Taghizade Afshari A. et al. Aspects of urinary tract infections and antimicrobial resistance in hospitalized urology patients in asia: 10-year results of the global prevalence study of infections in urology (GPIU). Journal of Infection and Chemotherapy. 2018;24(4):278–283.
9. Клинические рекомендации РОУ «Цистит у женщин»; доступ <https://oortou.ru/library/russian-guidelines/09.06.23>
10. Bonkat G. (chair), Bruyere F., Cai T., Geerlings S.E., Koves B., Schubert S., Wagenlehner F. EAU Guidelines on Urological Infections 2022. European Association of Urology Guidelines 2022 Edition. Presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Arnhem: European Association of Urology Guidelines Office, 2022.
11. Kwok M., McGeorge S., Mayer-Coverdale J., Graves B., Paterson D.L., Harris P.N.A., Esler R., Dowling C., Britton S., Roberts M.J. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. BJU Int. 2022 Nov;130 Suppl 3(Suppl 3):11–22. Doi: 10.1111/bju.15756.
12. Kulchavenya E., Kholobin D., Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. World Journal of Urology. World J Urol. 2020;38:89–94. Doi: 10.1007/s00345-019-02767-x.
13. Кульча́веня Е.В. Контроль внегочечного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008;85(9):16–19.
14. Soytaş M., Kactan C., Guven S. Recurrent bladder cystitis: who takes the role? World J Urol. 2020 Nov;38(11):2755–2760. Doi: 10.1007/s00345-020-03192-1.
15. Kulchavenya E.V., Kholobin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin Ya.V. The frequency of chronic prostatitis in the structure of outpatient urological appointments. Experimental and clinical urology. 2015;1:16–19. Russian (Кульча́веня Е.В., Холто́бин Д.П., Шевченко С.Ю., Потапов В.В., Зулин Я.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;1:16–19).
16. Apolikhina I.A., Saidova A.S., Teterina T.A. The effectiveness of local cytokine therapy in the complex treatment of patients with chronic cystitis. Obstetrics and gynecology. 2019;12. Russian (Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А. Эффективность применения локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. Акушерство и гинекология. 2019;12). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12>
17. Kulchavenya E.V., Neimark A.I., Tsukanov A.Yu., Plugina P.S., Neimark A.B., Razdorskaya M.V. Combined therapy of patients with recurrent cystitis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines: first results. Urologia. 2022;6:47–55. Russian (Кульча́веня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., Плу́гин П.С., Неймарк А.Б., Раздорская М.В. Комбинированная терапия больных рецидивирующим циститом с применением комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов: первые результаты. Урология. 2022;6:47–55). Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.6.00-00>
18. Tsukanov A.Yu., Matveev E.V., Nurgaleeva A.I. The use of complex herbal remedies in the prevention and treatment of infections of the urinary system, the analysis of active components. Urology. 2021;6:160–165. Russian (Цуканов А.Ю., Матвеев Е.В., Нургалева А.И. Применение комплексных фитопрепаратов в профилактике и лечении инфекций мочевыводящей системы, разбор активных компонентов. Урология. 2021;6:160–165).
19. Expert Panel on Urological Imaging: Venkatesan AM, Oto A, Allen BC, Akin O, Alexander LF, Chong J, Froemming AT, Fulgham PF, Goldfarb S, Gettle LM, Maranchie JK, Patel BN, Schieda N, Schuster DM, Turkey IB, Lockhart ME. ACR Appropriateness Criteria® Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Females. J Am Coll Radiol. 2020;17(11S):S487–S496. Doi: 10.1016/j.jacr.2020.09.003.
20. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T., Breusov A.A. The incidence of cystitis depending on the type of contraception. Urology. 2013;1:41–43. Russian (Кульча́веня Е.В., Брижати́ук Е.В., Хо́мьяков В.Т., Бреусов А.А. Частота возникновения цистита в зависимости от вида контрацепции. Урология. 2013;1:41–43).
21. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol. 2014;32(1):79–84. Doi: 10.1007/s00345-013-1091-6.
22. Aune A., Alraek T., LiHua H., Baerheim A. Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. Scand J Prim Health Care. 1998;16(1):37–39. Doi: 10.1080/028134398750003386.
23. Alraek T., Soedal L.I.F., Fagerheim S.U., Digraanes A., Baerheim A.

Acupuncture treatment in the prevention of uncomplicated recurrent lower urinary tract infections in adult women. Am J Public Health. 2002;92:1609–1611.

24. Saidova A.S., Apolikhina I.A., Gankovskaya L.V. and co-authors. The effectiveness of cytokine therapy in the complex treatment of patients with chronic recurrent cystitis. medical opponent. 2021;2(14):59–69. Russian (Саидова А.С., Аполихина И.А., Ганковская Л.В. и соавторы. Эффективность применения цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом. Медицинский оппонент. 2021;2(14):59–69).
25. Barkevich O.A. Antiviral effects of a complex of natural cytokines (Superlymph preparation) on a model of herpes virus infection in vitro. Dissertation of the candidate of medical sciences, M., 2005. Russian (Баркевич О.А. Противовирусные эффекты комплекса природных цитокинов (препарат Суперлимф) на модели герпесвирусной инфекции in vitro. Дисс. к.м.н., М., 2005).
26. Gvozdeva Yu.V. Study of the antimycobacterial action of a complex of natural cytokines and antimicrobial peptides. Dissertation of the candidate of medical sciences. M., 2010. Russian (Гвоздева Ю.В. Изучение антимикобактериального действия комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов. Дисс. к.м.н., М., 2010).

Поступила 11.04.2023

Принята в печать 18.04.2023

Received 11.04.2023

Accepted 18.04.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

## CHRONIC CYSTITIS: HOW TO PROLONG THE RELAPSE-FREE PERIOD?

E.V. Kulchavenya <sup>1,2</sup>, A.I. Neimark <sup>3</sup>, A.Yu. Tsukanov <sup>4</sup>,  
A.B. Neimark <sup>3</sup>, M.V. Razdorskaya <sup>5</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>Scientific Chief of the Medical Center “Avicenna” of the group of companies «Mother and Child», Novosibirsk, Russia; <sup>3</sup>Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; <sup>4</sup> FGBOU VO «Omsk State Medical University», Omsk, Russia; <sup>5</sup> Private Clinical Hospital «Russian Railways – Medicine», Barnaul, Russia

Corresponding author: E.V. Kulchavenya – Ph.D., MD, professor, professor at Department of Tuberculosis of FGBOU VO Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Scientific Chief of the Medical Center “Avicenna” of the group of companies «Mother and Child», Novosibirsk, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

**Introduction.** Chronic cystitis predominates in the structure of urinary tract infections (UTIs). International guidelines are mainly focused on the treatment of acute uncomplicated cystitis; the approaches for managing patients with chronic cystitis has not been sufficiently developed.

**Material and methods.** A total of 91 patients were included in prospective multicenter randomized comparative controlled study. They were divided into three groups. In the group 1, 32 women received only standard antibiotic therapy for 5 days. In the group 2, 28 patients (received standard therapy plus rectal suppositories Superlymph® 25 IU 1 time per day for 10 days). In the main group, 31 women received standard therapy in combination with the use of rectal suppositories Superlymph® at a dose of 10 IU 1 time per day for 20 days. Standard antibiotic therapy included fosfomycin trometamol 3.0 g once and furazolidin 100 mg three times for 5 days.

To assess the long-term results, patients were invited for a follow-up 6 months after the end of therapy.

**Aim.** To determine the long-term results of combined etiologic and pathogenetic therapy, including Superlymph® rectal suppositories at a dose of 10 U and 25 U, in patients with chronic cystitis.

**Results.** Six months later, 82/91 (90.1%) women were examined to assess the long-term results.

At 6 months, in group 1 a relapse of the cystitis developed in 17 women (60.7%) after an average of 67.3±9.4 days. In group 2, recurrence was observed in 12 patients (44.4%), and the relapse-free period was longer, averaging of 84.3±9.2 days. The best results were demonstrated in the main



group, in which the relapse-free period lasted an average of  $123.5 \pm 8.7$  days, and a relapse developed in only 8 cases (29.6%). In 19 patients (70.4%) there were no symptoms after six months. Differences between groups were highly significant ( $p < 0.001$ ). In all groups, none of the patients had more than one recurrence of the cystitis during the follow-up.

**Conclusion.** Combined antibiotic therapy results in the absence of recurrence within six months in 39.3% of patients with chronic cystitis. Complex etiologic and pathogenetic therapy, including Superlymph® rectal suppositories, allows to significantly reduce the number of recurrences and prolong the relapse-free period. Among the patients who received a course of local cytokine therapy at a dose of 25 units for 10 days, 55.6% did not have a recurrence of chronic cystitis within 6 months. In the group of patients who, along with etiologic therapy, received Superlymph® rectal suppositories at a dose of 10 IU for 20 days, a relapse was absent in 70.4% of patients.

**Key words:** cystitis; chronic cystitis; uropathogen; treatment; pathogenetic therapy; Superlymph®; targeted cytokine therapy

*Authors declare no conflict of interests. For citation: Kulchavenya E.V., Neymark A.I., Tsukanov A.Yu., Neymark A.B., Razdorskaya M.V. Chronic cystitis: how to prolong the relapse-free period? Urologia. 2023;3:34–41  
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.34-41>*

#### **Информация об авторах:**

Кульчавеня Е.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, научный руководитель урологического отделения МЦ «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», Москва, Россия; e-mail: urotub@yandex.ru

Неймарк А.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО Алтайского

государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Цуканов А.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Неймарк А.Б. — студентка Алтайского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Раздорская М.В. — д.м.н., врач-уролог урологического отделения Отделенческой клинической больницы РЖД, Барнаул, Россия

#### **Author information:**

Kulchavenya E.V. — Ph.D., MD, professor, professor at Department of Tuberculosis of FGBOU VO Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Scientific Chief of the Medical Center "Avicenna" of the group of companies «Mother and Child», Novosibirsk, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

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

Tsukanov A.Yu. — Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Surgical Diseases and Urology of FGBOU VO «Omsk State Medical University», Omsk, Russia

Neymark A.B. — student of Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia

Razdorskaya M.V. — Ph.D., MD, urologist at the Department of Urology of Private Clinical Hospital «Russian Railways - Medicine», Barnaul, Russia

Х. С. Ибишев<sup>1</sup>, Е. А. Синельник<sup>2</sup>, Г. А. Магомедов<sup>1</sup>, И. А. Гудима<sup>1</sup>, Е. Г. Журавлева<sup>1</sup>

## РОЛЬ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ ЭЯКУЛЯТА В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

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

<sup>2</sup> ГБУ РО ОКБ № 2, Ростов-на-Дону, Россия

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

**Введение.** Проблема infertility мужчин является мультифакторной. Однако в последние годы активно обсуждается вопрос о причастности вирусов, в частности вирусов папилломы человека (ВПЧ), к развитию данного состояния.

**Цель исследования:** изучить роль электронной микроскопии эякулята в диагностике infertility, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов электронно-микроскопического исследования эякулята у 51 пациента в возрасте от 22 до 40 лет (средний возраст —  $32,3 \pm 6,4$ ) с диагнозом «бесплодие» и патоспермией, сочетающейся с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), но с отсутствием других факторов риска.

**Результаты.** В эякуляте обнаружены различные варианты патозооспермии: астенозооспермия (35,3%), астенотератазооспермия (31,4%), олигоастенотератазооспермия (19,6%), олигоастенозооспермия (13,7%). Среди исследованных ВПЧ преобладали типы высокого онкогенного риска (16, 18). Чаще (88,2%) ВПЧ регистрировали в составе ассоциаций с доминированием 16-го и/или 18-го и 33-го типов, а также 18-го и 33-го типов. При электронной микроскопии в 80,3% наблюдений отмечена фиксация ВПЧ на сперматозоидах с локализацией на акросоме (76,4%) и в спермоплазме (52,9%).

**Выводы.** ПВИ независимо от типа ВПЧ и локализации вирионов на сперматозоидах значительно ухудшает прогрессивную подвижность и морфологию сперматозоидов. Метод электронной микроскопии позволяет не только выявлять ВПЧ в эякуляте, но и уточнять его локализацию на сперматозоиде, определять те негативные изменения сперматозоида, которые вызваны вирусом.

**Ключевые слова:** infertility, вирус папилломы человека, эякулят, сперматозоид

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Ибишев Х.С., Синельник Е.А., Магомедов Г.А., Гудима И.А., Журавлева Е.Г. Роль электронной микроскопии эякулята в диагностике infertility ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Урология. 2023;3:42–46

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.42-46>

**Введение.** В настоящее время проблема бесплодия затрагивает около 15,0% супружеских пар в мире, при этом каждая восьмая пара репродуктивного возраста сталкивается с ней при планировании первого ребенка [1–3]. У половины бездетных пар бесплодие связано с «мужским фактором», проявляющимся различными видами патоспермии [4]. Проблема мужской infertility мультифакторна [2, 5]. В последние годы активно обсуждается вопрос причастности вирусов, в частности вируса папилломы человека (ВПЧ), к развитию данного состояния [6, 7].

Заболевания, ассоциированные с ВПЧ, чаще передаются половым путем [7, 8]. В настоящее время известно более 200 различных генотипов ВПЧ, которые были разделены на группы низкого или высокого риска в соответствии с онкогенным потенциалом [9–11].

Долгие годы считалось, что ВПЧ с низким онкогенным потенциалом причастен к различным заболеваниям кожных покровов и слизистых оболочек, тогда как ВПЧ с высоким онкогенным потенциалом ассоциировался с онкологическими заболеваниями мочевыводящих путей и репродуктивных органов как у мужчин, так и у женщин [12]. В большинстве случаев папилломавирусная инфекция (ПВИ) устраняется иммунной системой в течение 12–24 мес., что позволяет избегать каких-либо клинических исходов. Вместе с тем неспособность иммунной системы эли-

минировать вирус приводит к установлению персистирующего течения ПВИ и вызывает ряд состояний, о которых сказано выше [12, 13].

Однако в недавнем исследовании Г. Сарга и соавт. (2022) [13] указано, что к развитию инфекционно-воспалительных заболеваний уретры, мочевого пузыря, простаты и яичек причастен ВПЧ как с высоким, так и с низким патогенным потенциалом. Также ВПЧ (особенно высокого онкогенного риска) может влиять на репродуктивное здоровье и фертильность как женщин, так и мужчин и пары в целом [13, 14].

Инфицирование ВПЧ способствует развитию неблагоприятных патологических состояний: снижению мужской фертильности, характеризующейся качественными и количественными изменениями эякулята, нарушению фертильности пары с усилением апоптоза бластоцитов и уменьшением имплантации в эндометрий трофобластических клеток, пороками развития зародышей и плодов с увеличением числа самопроизвольных абортов и самопроизвольных преждевременных родов [14].

За последние годы все большее внимание уделяется пониманию того, как инфицирование мужчин ВПЧ может влиять на ухудшение качества спермы и отрицательные исходы беременности. Однако данные по этому вопросу малочисленны и противоречивы. Известно, что ВПЧ с

одной стороны, оказывает непосредственное патогенное действие, вызывая генетическую нестабильность/повреждение ДНК сперматозоидов, с другой, — ингибируя иммунокомпетентную составляющую репродуктивной системы, активизирует аутоиммунные процессы в тестикулах, в том числе и запуск цитокиногенеза, вследствие чего происходит угнетение сперматогенеза в целом [15].

Поэтому необходимо не только выявлять вирусы в эякуляте, но и изучать их негативное воздействие на сперматозоиды.

**Цель исследования:** изучить роль электронной микроскопии эякулята в диагностике infertility, ассоциированной с папилломовирусной инфекцией.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов электронно-микроскопического исследования эякулята у 51 пациента в возрасте от 22 до 40 лет (средний возраст —  $32,3 \pm 6,4$ ) с диагнозом «бесплодие» и патоспермией, сочетающейся с ПВИ, но с отсутствием других факторов риска.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, диагноз «бесплодие», установленный на основании неспособности здоровой партнерши забеременеть в течение 1 года при регулярном сексе без контрацепции, положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВПЧ, согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: другие заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП), инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивных органов бактериальной этиологии (простатит, везикулит, орхит, уретрит), инфравезикальная обструкция (стриктура уретры, нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей и др.), сопутствующие сердечно-сосудистые, неврологические, эндокринные, системные и другие заболевания, онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе, гормональные нарушения со стороны репродуктивной системы, аномалии со стороны мочевыводящих путей и репродуктивных органов, любое иммунодефицитное состояние.

Материалом для исследования служил эякулят. Образцы эякулята были собраны в специальный стерильный контейнер путем мастурбации после рекомендуемого периода полового воздержания в течение 3–4 дней с учетом всех рекомендаций по подготовке пациента к исследованию. После разжижения при комнатной температуре оценивали концентрацию, подвижность и нормальную морфологию сперматозоидов в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по анализу спермы (2010). Аликвоту общей спермы каждого пациента отправляли в клиническую и морфологическую лаборатории.

Для электронной микроскопии нативный материал эякулята фиксировали в 2,5%-ном глютаровом альдегиде (AppliChem, Германия) в течение суток. После фиксации материал трехкратно (по 15 мин) промывался в фосфатном буфере. После обработки в буферах исследуемые образцы помещались в 1%-ный раствор  $\text{OsO}_4$  (Acros Organics, Бельгия) на фосфатном буфере pH 7,2–7,4 на 1,5 часа, затем обезживались в спиртах восходящей концентрации и ацетоне, закладывались в эпоксидную смолу Эпон-812 плоскопараллельным методом и полимеризовались при 600. Полученные блоки из эпоксидной смолы выгачивались на высокоскоростной фрезе Leica EM TRIM для получения полутонких срезов, окрашенных толундиновым синим, и поиска в них клубочков. Блоки из эпоксидной смолы, содержащие клубочки, подвергались ультрамикротомии алмазным ножом на ультрамикротоме Ultracut-UC6 (Leica,

Германия). Толщина ультратонких срезов составляла 70 нм. Для контрастирования срезы обрабатывались 1,5%-ным раствором уранилацетата на 700 этаноле и цитратом свинца. После контрастирования срезы просматривались в трансмиссионном электронном микроскопе Jem 1011 (Jeol, Япония) с помощью цифровой камеры Erlangshen ES500W (Gatan, США, Канада). Измерение размеров ультраструктур осуществлялось в абсолютных единицах (мкм и нм). При необходимости проводилась морфометрия ультраструктур с помощью программного обеспечения DigitalMicrograph (Gatan, США). Для идентификации типа вируса использовали амплификационный метод ДНК-диагностики ПЦР. Анализ охватывал все известные в настоящее время генотипы как высокого онкогенного риска (ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-26, ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-35, ВПЧ-39, ВПЧ-45, ВПЧ-51, ВПЧ-52, ВПЧ-53, ВПЧ-56, ВПЧ-58, ВПЧ-59, ВПЧ-64, ВПЧ-66, ВПЧ-67, ВПЧ-68, ВПЧ-69, ВПЧ-70, ВПЧ-73, ВПЧ-82), так и низкого онкогенного риска (LR-ВПЧ), (ВПЧ-6, ВПЧ-11, ВПЧ-40, ВПЧ-42, ВПЧ-43, ВПЧ-44, ВПЧ-54, ВПЧ-55, ВПЧ-61, ВПЧ-62, ВПЧ-71, ВПЧ-72, ВПЧ-81, ВПЧ-83, ВПЧ-84, ВПЧ-87, ВПЧ-89, ВПЧ-90). Различия между генотипами высокого и низкого рисков основано на классификации Международного агентства по изучению рака на основании ПЦР.

Для проведения статистического анализа полученные данные заносили в электронные таблицы Microsoft Excel пакета программ Microsoft Office 2007, их обработку проводили с использованием пакета программы STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США). Проведение расчетов и интерпретацию результатов осуществляли согласно руководству О. Ю. Ребровой.

Исследование проведено на базе урологической клиники ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России и ООО Медицинского центра «Профессионал». Исследование выполнено в рамках диссертационной работы «Оценка папилломавирусного фактора при мужском бесплодии», одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ, протокол 16/19 от 17.10.2019.

**Результаты.** При анализе эякулята среди различных вариантов патозооспермии чаще выявлялась астенозооспермия (35,3%) и астенотератазооспермия (31,4%), а удельный вес олигоастенотератазооспермии и олигоастенозооспермии составлял 19,6 и 13,7% соответственно.

У всех обследуемых в эякуляте верифицированы различные типы ВПЧ. Причем из 20 идентифицированных вирусов 17 (85,0%) относились к вирусам высокого онкогенного риска (рис. 1). В структуре ВПЧ доминировали вирусы 18-го (33,3%) и 16-го (31,3%) типов. Реже обнаруживали вирусы 31-го и 33-го типов (27,4%; 21,5% соответственно). Удельный вес остальных вирусов был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание следующее обстоятельство: в 88,2% наблюдений в эякуляте регистрировали ассоциации из нескольких типов вирусов с доминированием 16-го и/или 18-го и 33-го типов, а также 18-го и 33-го типов.

Необходимо отметить, что у всех пациентов с олигоастенотератазооспермией в эякуляте выявлено три типа ВПЧ: 16-й, 31-й и 33-й.

Связь между ВПЧ и их негативным влиянием на морфологические характеристики сперматозоидов остается малоизученной, тем не менее вирус может присутствовать в различных фракциях спермы. При этом патогенный потенциал вируса может быть направлен на различные составляющие как сперматозоида, так и эякулята в целом. При анализе



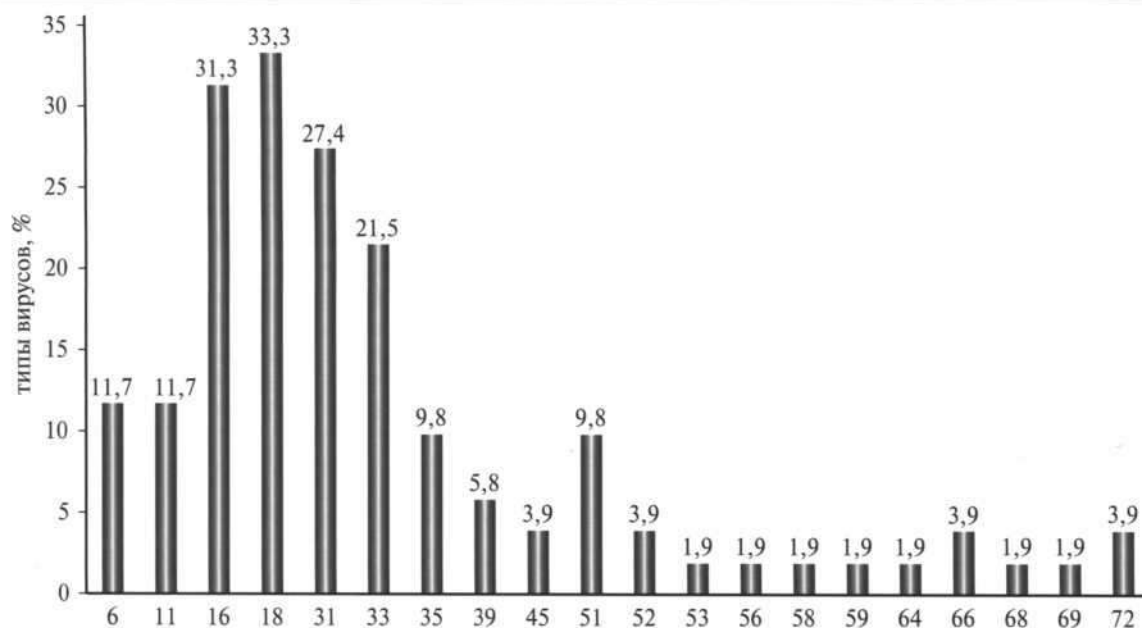


Рис. 1. Типы папилломавирусов, верифицированные в эякуляте

результатов электронной микроскопии отмечена фиксация вируса на сперматозоидах у 80,3% пациентов. При этом у большинства (76,4%) пациентов вирус локализовался на акросоме, а в спермоплазме (эпителиальные клетки и др.) был выявлен у 52,9% пациентов (рис. 2, 3).

Кроме того, при выполнении электронно-микроскопического исследования эякулята были выявлены различные

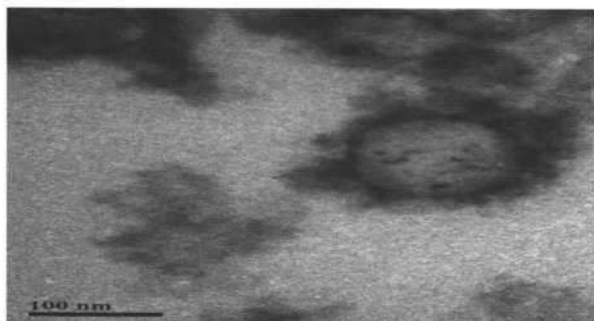


Рис. 2. Локализация капсида вируса на акросоме

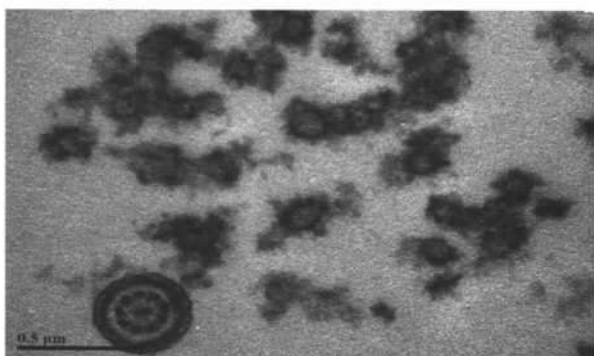


Рис. 3. Локализация капсида вируса на эпителиальных клетках в спермоплазме

патологические изменения сперматозоида с доминированием (76,4%) изменений акросомы (рис. 4).

В настоящее время установлено, что изменения акросомы в большинстве случаев является основополагающим фактором снижения фертильного потенциала. В исследуемой когорте пациентов были выявлены различные варианты таких изменений акросомы: расширение субакросомального пространства (52,9%), уменьшенный размер акросомы (43,1%), патологические изменения постакросомной пластины (33,3%) (рис. 5). Кроме того, у большинства (60,8%) обследованных пациентов были выявлены патологические изменения ядра: наличие неконденсированного (29,4%) и разрушенного хроматина (31,4%), а регистрация вакуолей выше нормативных значений отмечена у 27,4% пациентов. Наиболее тяжелые изменения акросомы были выявлены при наличии в эякуляте 31-го и 33-го типов вируса.

**Обсуждение.** В последние годы в сообществе специалистов, занимающихся репродуктивным здоровьем мужчин, все большее внимание уделяется изучению того, как инфицирование мужчин ВПЧ может влиять на ухудшение качества спермы и отрицательные исходы беременности.

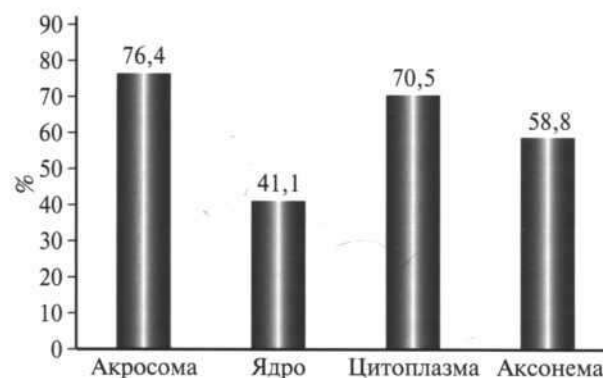


Рис. 4. Наиболее часто повреждающиеся ВПЧ структуры составляющих сперматозоида

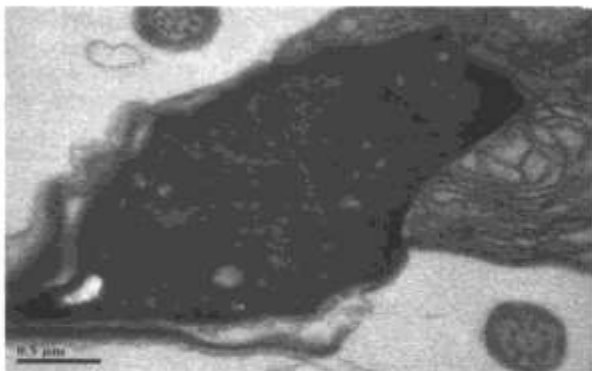


Рис. 5. Аномальная деформированная акросома

Однако мнения по данной проблеме противоречивы и далеки от консенсуса.

Структура ВПЧ, представленная в нашем исследовании, частично коррелирует с результатами прежних лет, в которых было установлено, что при инфертильности чаще регистрируют типы вирусов высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33). Суммарный эффект различных факторов патогенности, а также персистенция вируса способствуют длительному существованию ВПЧ в организме, вызывая различные виды патоспермии [15].

В исследованиях Y. Kato и соавт. (2021) и A. Piroozmand и соавт. (2020) установлено, что у ВПЧ-положительных пациентов при исследовании эякулята регистрировали низкие показатели прогрессивной подвижности и высокий процент неподвижных сперматозоидов [18, 19].

Рядом авторов [19, 20] при изучении качественных (морфологических) параметров эякулята установлено, что в ВПЧ-позитивных образцах спермы как фертильных, так и инфертильных пациентов снижается количество сперматозоидов с нормальной морфологией. Вышеописанная позиция коррелирует с результатами проведенного нами исследования.

Патоспермия, ассоциированная с ВПЧ, может быть обусловлена присутствием вируса в какой-либо составляющей эякулята. По данным электронной микроскопии, нами выявлены различные варианты как акросомы, так и аксонемы сперматозоидов, что привело к качественным и количественным изменениям характеристики эякулята. Кроме того, обнаружено, что все компоненты эякулята (сперматозоиды, соматические клетки, плазма) могут содержать различные типы ВПЧ.

Важным результатом данного исследования являлось применение метода электронной микроскопии, позволяющего выявлять точки приложения ВПЧ, точную локализацию вируса и патологические изменения сперматозоида, вызываемые вирусом. У большинства пациентов были выявлены патологические изменения акросомы сперматозоида. При этом самая частая точка приложения ВПЧ — это постакросомная пластина, которая является важным фактором активации овоцитов. Кроме того, данная структура является одним из определяющих факторов пенетрационной способности сперматозоидов, что может быть выявлено только при электронной микроскопии. У большинства пациентов отмечено снижение целостности постакросомной пластины и расширение субакросомального пространства.

Данные изменения являются определяющими при планировании беременности, а также при проведении вспомогательных технологий при инфертильности.

**Выводы.** Основываясь на наших предыдущих данных и результатах настоящего исследования, можно сделать заключение, что ПВИ независимо от типа ВПЧ и локализации вирионов на сперматозоидах значительно ухудшает прогрессивную подвижность и морфологию сперматозоидов. Метод электронной микроскопии позволяет не только выявлять ВПЧ в эякуляте, но и уточнять его локализацию на сперматозоиде, определять те негативные изменения сперматозоида, которые вызваны вирусом.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Shukri, S.Kh., Borovets, S. Yu., Toropov V.A. Violation of spermatogenesis and outcomes of assisted reproductive technologies in various forms of hypogonadism. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(1):21–28. Russian (Аль-Шукри, С.Х. Боровец, С.Ю. Торопов В.А. Нарушение сперматогенеза и исходы вспомогательных репродуктивных технологий при различных формах гипогонадизма. *Урологические ведомости*. 2016;6(1):21–28).
2. Borisov V.V. Reduction of male reproductive potential in Russia: causes, diagnosis, correction possibilities. *Urologiya*. 2020;4:157–164. Russian (Борисов, В.В. Снижение мужского репродуктивного потенциала в России: причины, диагностика, возможности коррекции. *Урология*. 2020;4:157–164).
3. Lebedev G.S., Golubev, N.A., Shaderkin I.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya urologiya*. 2019;4:4–12. Russian (Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;4:4–12).
4. Pervova Yu.V., Starikova T.V. Influence of exogenous and endogenous factors on male fertility. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2020;21(3):61–68. Russian (Первова, Ю.В. Старикова Т.В. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на мужскую фертильность. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020;21(3):61–68).
5. Agarwal A., Panner M.K., Selvam, Baskaran S. Proteomic analyses of human sperm cells: understanding the role of proteins and molecular pathways affecting male reproductive health. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(5):1621.
6. Afrakhteh H., Joharinia N., Momen A., Dowran R., Babaei A., Namdari P., Motamedifar M., Jahromi B.N., Sarvari J. Relative frequency of hepatitis B virus, human papilloma virus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex viruses in the semen of fertile and infertile men in Shiraz, Iran: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(8):699–706.
7. Boeri L., Capogrosso P., Ventimiglia E. et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. *Hum Reprod*. 2019;34(2):209–217.
8. Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021;9(2):478–502. doi: 10.1111/andr.12948.
9. Dadashi M., Vaezjalali M., Fallah F., Goudarzi H., Nasiri M.J., Owlia P., et al. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infection among Iranian women identified with cervical infections: a systematic review and meta-analysis of national data. *IEM*. 2017;3(2):68–72.
10. Ibishev Kh.S., Tagirov Z.T., Ferzauli A.Kh., Parhomenko O.V. Complex therapy of genital warts in men. *Poliklinika*. 2011;2–1:102–103. Russian (Ибишев Х.С., Тагиров З.Т., Ферзали А.Х., Пархоменко О.В. Полуклиника. 2011;2–1:102–103).
11. Ibishev Kh.S., Kogan M.I. Treatment of large recurrent genital genital warts in men. *Urologiya*. 2013;6:54–57. Russian (Ибишев Х.С., Коган М.И. Лечение крупных рецидивирующих остроконечных кондилом наружных гениталий у мужчин. *Урология*. 2013;6:54–57).
12. Capra G., Nyitrai A.G., Lu B., et al. Analysis of persistence of human papillomavirus infection in men evaluated by sampling multiple genital sites. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 4153–4163.
13. Capra G., Notari T., Buttà M., Serra N., Rizzo G., Bosco L. Human Papillomavirus (HPV) Infection and Its Impact on Male Infertility. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1919.
14. Ibishev K.S., Lapteva T.O., Krachotkin D.V., Ryabenchenko N.N. The role of viral infection in the development of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya*. 2019;5:136–139. Russian (Ибишев Х.С., Лаптева Т.О., Крахоткин Д.В., Рябенченко Н.Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2019;5:136–139).
15. Ibishev K.S., Magomedov G.A., Ryabenchenko N.N. The implication

of human papillomavirus infection in male fertility disorders. *Voprosy urologii i andrologii*. 2018;6(3):22–27. Ибишев Х.С., Магомедов Г.А., Рябенченко Н.Н. Причастность папилломавирусной инфекции к нарушению мужской фертильности. *Вопросы урологии и андрологии*. 2018;6(3):22–27.

16. Isagullants M., Krasnyak S., Smirnova O., Colonna V., Apolikhin O., Buonaguro F.M. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. *Infect Agent Cancer*. 2021;16(1):29. Doi: 10.1186/s13027-021-00368-1.
17. Pérez-Soto E., Medel-Flores M.O., Fernández-Martínez E., Oros-Pantoja R., Miranda-Covarrubias J.C., Sánchez-Monroy V. High-Risk HPV with Multiple Infections Promotes CYP2E1, Lipoperoxidation and Pro-Inflammatory Cytokines in Semen of Asymptomatic Infertile Men. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(6):1051.
18. Kato Y., Shigehara K., Nakagawa T., Nakata H., Iijima M., Nakashima K., Kawaguchi S., Izumi K., Kadono Y., Mizokami A. Human papillomavirus detected in sperm of Japanese infertile males affects reproductive parameters. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 112:294–299.
19. Piroozmand A., Nasab S.D.M., Erami M., Hashemi S.M.A., Khodabakhsh E., Ahmadi N., Vahedpoor Z. Distribution of human papillomavirus and antisperm antibody in semen and its association with semen parameters among infertile men. *J. Reprod. Infertil.* 2020;21:183–188.
20. Moghimi M., Zabih-Mahmoodabadi S., Kheirkhah-Vakilabad A., Kargar Z. Significant correlation between high-risk hpv dna in semen and impairment of sperm quality in infertile men. *Int. J. Fertil. Steril.* 2019;12:306–309.

Поступила 27.01.2023

Принята в печать 18.04.2023

Received 27.01.2023

Accepted 18.04.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

# THE ROLE OF ELECTRON MICROSCOPY OF EJACULATE IN THE DIAGNOSIS OF INFERTILITY ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

Kh.S. Ibishev<sup>1</sup>, E.A. Sinelnik<sup>2</sup>, G.A. Magomedov<sup>1</sup>,  
I.A. Gudima<sup>1</sup>, E.G. Zhuravleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; <sup>2</sup>Head of the pathology department of GBU RO OKB № 2, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Kh.S. Ibishev — PhD in Medical Sciences, 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.** The problem of male infertility is multifactorial. However, in recent years, the question of the involvement of viruses, in particular human papillomaviruses (HPV), in the development of this condition has been actively discussed.

**Purpose of the study.** To study the role of ejaculate electron microscopy in the diagnosis of infertility associated with human papillomavirus infection.

**Materials and methods:** The analysis of the results of electron microscopic examination of the ejaculate in 51 patients aged 22 to 40 years (mean age 32.3 ± 6.4) with a diagnosis of infertility and pathospermia, combined with human papillomavirus infection (PVI), but with the absence of other risk factors, was carried out.

**Results:** Various variants of pathozoospermia were found in the ejaculate: asthenozoospermia (35.3%), asthenoteratozoospermia (31.4%), oligoasthenoteratozoospermia (19.6%), oligoasthenozoospermia (13.7%). Among the studied HPV types of high oncogenic risk prevailed (16, 18). More often (88.2%), HPV was registered as part of associations with dominance of types 16 and/or 18 and 33, as well as types 18 and 33. In electron microscopy, in 80.3% of cases, HPV was fixed on spermatozoa with localization on the acrosome (76.4%) and in the sperm plasma (52.9%).

**Conclusions:** PVI, regardless of the type of HPV and the localization of virions on spermatozoa, significantly impairs the progressive motility and morphology of spermatozoa. The electron microscopy method allows not only to detect HPV in the ejaculate, but also to clarify its localization on the spermatozoon and determine those negative changes in the spermatozoon that are caused by the virus.

**Key words:** Infertility, human papillomavirus, ejaculate, spermatozoa

*The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Ibishev Kh.S., Sinelnik E.A., Magomedov G.A., Gudima I.A., Zhuravleva E.G. The role of electron microscopy of ejaculate in the diagnosis of infertility associated with human papillomavirus infection. Urologia. 2023;3:42–46 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.42-46>*

## Информация об авторах:

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

Синельник Е.А. — ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России. Заведующая патологоанатомическим отделением ГБУ РО ОКБ № 2. Врач высшей категории. Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: 127pao.ob2@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-2201-5065

Магомедов Г.А. — аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: magomed544@mail.ru. ORCID iD 0000-0003-4859-5085

Гудима И.А. — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; naguirina22@gmail.com. ORCID iD 0000-0003-0995-7848

Журавлева Е.Г. — ординатор кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики) ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: cat.zhuravleva2013@yandex.ru. ORCID iD 0000-0003-3374-2441

## Author information:

Ibishev Kh.S. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric urology and andrology), Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: ibishev22@mail.ru ORCID iD 0000-0002-2954-842X

Sinelnik E.A. — Assistant of the Department of Pathological Anatomy of Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. Head of the pathology department of GBU RO OKB No. 2. A doctor of the highest category. Rostov-on-Don, Russia; e-mail: 127pao.ob2@mail.ru ORCID iD 0000-0002-2201-5065

Magomedov G.A. — postgraduate student of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of Pediatric Urology-Andrology) of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: magomed544@mail.ru ORCID iD 0000-0003-4859-5085

Gudima I. A. — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.prof. (Docent); prof., Dept. of Microbiology and Virology No.1, of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; naguirina22@gmail.com. ORCID iD 0000-0003-0995-7848

Zhuravleva E.G. — Resident of the Department of Hematology and Transfusiology (with a course of clinical laboratory diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics) of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: cat.zhuravleva2013@yandex.ru. ORCID iD 0000-0003-3374-2441



Р. В. Салюков<sup>1, 4</sup>, А. А. Камалов<sup>1, 2</sup>, Д. А. Охоботов<sup>1, 2</sup>, М. Е. Чалый<sup>1, 2</sup>, М. В. Фролова<sup>2</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ФЕЗОТЕРОДИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АВТОНОМНОЙ ДИСРЕФЛЕКСИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОГЕННОЙ ДЕТРУЗОРНОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ, ВОЗНИКШЕЙ ПОСЛЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

<sup>1</sup>Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; <sup>2</sup>кафедра урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>4</sup>кафедра медицинской реабилитации ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Автор для связи: Р. В. Салюков — к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр Рентгенодиагностики» Минздрава России, доцент кафедры медицинской реабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, e-mail: salyukov2012@yandex.ru

*Цель:* оценить эффективность фезотеродина в профилактике автономной дисрефлексии (АвтД) у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью.

*Материалы и методы.* В исследование вошли 53 пациента с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, сформировавшейся на фоне травмы спинного мозга (ТСМ) и АвтД. Пациенты основной группы ( $n=33$ ) в качестве лечения получали фезотеродин 4 мг в сутки в течение 12 нед. Пациенты контрольной группы ( $n=20$ ) находились под наблюдением также в течение 12 нед. без специфического лечения. Оценка состояния пациентов в динамике основывалась на результатах опросников ADFSCI и NBSS, суточном мониторинговании АД с заполнением дневника самонаблюдения, цистометрии с одновременным мониторингом АД и ЧСС.

*Результаты.* Пациенты основной группы демонстрировали статистически значимое снижение эпизодов и выраженности автономной дисрефлексии по опроснику ADFSCI и улучшение качества жизни по опроснику NBSS по сравнению с пациентами контрольной группы ( $p<0,001$ ). Также в основной группе снижались количество эпизодов АвтД и показатели систолического артериального давления (САД) по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД). При проведении цистометрии с одновременным мониторингом АД и ЧСС после курса лечения максимальная емкость мочевого пузыря и compliance мочевого пузыря статистически значимо увеличились ( $p<0,001$ ), а показатели максимального детрузорного давления и САД при достижении цистометрической емкости статистически значимо снизились ( $p<0,001$ ) по сравнению с показателями контрольной группы.

*Заключение.* Прием фезотеродина в дозировке 4 мг на протяжении 12 нед. снизил выраженность симптомов автономной дисрефлексии у пациентов с ТСМ и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП), что выражалось в стабилизации показателей АД по данным СМАД и уменьшении количества эпизодов АвтД, значимом улучшении качества жизни. Прием фезотеродина привел к достоверному улучшению уродинамических параметров при цистометрии в виде снижения детрузорного давления и увеличения цистометрической емкости. Полученные данные указывают на возможность применения фезотеродина для профилактики АвтД у пациентов с НДМП после травмы спинного мозга.

**Ключевые слова:** автономная дисрефлексия, фезотеродин, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, травма спинного мозга

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Салюков Р.В., Камалов А.А., Охоботов Д.А., Чалый М.Е., Фролова М.В. Применение фезотеродина для профилактики автономной дисрефлексии у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, возникшей после травмы спинного мозга. Урология. 2023;3:47–51

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.3.47-51>

**Введение.** Автономная дисрефлексия (АвтД) — неотложное состояние, характеризующееся внезапной и избыточной активацией вегетативной нервной системы пациентов с травмой спинного мозга (ТСМ) на уровне или выше сегмента Th6, возникающее вследствие раздражающих стимулов ниже травмы. Частыми причинами АвтД являются нейрогенная детрузорная гиперактивность, переполнение мочевого пузыря (75–85% случаев), почечная колика, переполнение прямой кишки, тесная одежда, вросший ноготь, переломы [1, 2]. Клинически АвтД проявляется внезапно возникающей сильной пульсирующей головной болью. Возможны появление пилоэрекции, чувства бегающих мурашек, покраснение и потливость кожи выше уровня

поражения спинного мозга наряду с затуменным зрением и заложенностью носа [2].

Европейская ассоциация урологов определяет АвтД как состояние, характеризующееся повышением систолического артериального давления выше базового значения на 20 мм рт.ст. Средние показатели базового артериального давления у пациентов с высоким уровнем повреждения спинного мозга значительно ниже, чем в общей популяции [3]. Повышение артериального давления (АД) у рассматриваемой когорты пациентов может повлечь серьезные сердечно-сосудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг, судороги, отек легких, отслоение сетчатки [4]. Также АвтД существенно ухуд-

шает качество жизни и процесс реабилитации пациентов с TCM.

Распространенность автономной дисрефлексии и частота встречаемости ее эпизодов часто недооцениваются. В работе E. Lee и M. Joo у 26 (92,9%) из 28 пациентов с TCM выше уровня T6 при суточном мониторинге АД отмечено от 1 до 10 эпизодов АвтД в день [5]. Несмотря на эталонный учет случаев АвтД в Соединенных Штатах Америки, показатели ее распространенности существенно варьируются и составляют 48–90% от всех лиц, получавших TCM выше сегмента T6. Пациенты с полным перерывом спинного мозга имеют гораздо более высокую частоту автономной дисрефлексии (91% с полной TCM против 27% с неполной TCM) [6].

В Российской Федерации отсутствуют крупные эпидемиологические исследования по автономной дисрефлексии, несмотря на то что увеличивается количество людей с TCM: за последние 70 лет количество таких больных возросло в 200 раз. Ежегодно в России TCM получают более 8000 человек [7].

На сегодняшний день методы лечения и профилактики автономной дисрефлексии ограничены. В литературе можно найти данные об эффективности таких препаратов, как нифедипин [8], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, баклофена [9], альфа-блокаторов [10], а также инъекций ботулинического нейротоксида в детрузор [11]. Одним из перспективных направлений в профилактике автономной дисрефлексии является прием М-холинэргических. M. Virseda-Chamorro и соавт. продемонстрировали опыт лечения АвтД препаратом фезотеродина [12]. В настоящее время заявлено о проведении 2-й фазы открытого нерандомизированного одноцентрового исследования, в котором оценивается влияние фезотеродина на частоту и тяжесть проявления автономной дисрефлексии у пациентов с TCM выше сегмента T6 [13]. Молекулярная структура препарата препятствует его проникновению через гемато-энцефалический барьер, снижая опосредованные центральной нервной системой (ЦНС) побочные эффекты по сравнению с другими антимускариновыми препаратами, такими как дарифеназин, солифеназин, толтеродин, оксибутин [14].

**Цель исследования** — оценить эффективность фезотеродина в профилактике автономной дисрефлексии у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 53 пациента с TCM выше сегмента T6 (7 женщин и 46 мужчин). Работа проведена на базе медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М. В. Ломоносова и реабилитационного центра для инвалидов «Преодоление» в период с 2019 по 2022 г.

Дизайн исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (Протокол № 2/21 от 08.02.2021). Все пациенты или их законные представители перед началом исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Исходное состояние всех 53 пациентов оценивалось на основании анкетирования (опросник ADFSCI — для предварительной оценки частоты и тяжести проявления автономной дисрефлексии), качества жизни в рамках опросника NBSS, определения базового АД, суточного мониторинга АД с заполнением дневника самонаблюдения, цистометрии наполнения с одновременным мониторингом АД и ЧСС. Уродинамическое исследование в объеме цистометрии наполнения с одновременным мониторингом АД и

ЧСС рассматривали как одно из наиболее точных подтверждений связи автономной дисрефлексии с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП) [2]. Затем пациенты были разделены на две, основную и контрольную, группы.

Контрольный опрос по анкетам ADFSCI и NBSS проводился каждые 4 нед. в течение 12 нед. наблюдения. Полное обследование в исходном объеме проводилось по окончании 12 нед. Пациенты контрольной группы ( $n=20$ ) не получали в течение 12 нед. какого-либо лечения, влияющего на функциональное состояние нижних мочевыводящих путей.

Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, в октябре 2013 г.). Статистический анализ: сбор и последующий анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения MS Excel, 2016, JASP v.0.16.3 (University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, 2022). Данные количественных переменных представляли в виде таблиц, в которых были указаны среднее значение, медиана, стандартное отклонение, минимум, максимум, Q1 и Q3. Для анализа количественных переменных в связанных группах использовали критерий Вилкоксона или критерий Фридмана, приводили точное значение вероятности ошибки первого рода ( $p$ -value). Также для теста Фридмана приводились результаты *post-hoc*-теста, скорректированные по Bonferroni и Holm. Статистически значимыми считались результаты при значении ошибки первого рода  $p<0,05$ . Визуализацию количественных переменных проводили с помощью графиков типа *box plot* и *raincloud plot*. Визуализация категориальных переменных была реализована с помощью столбчатых диаграмм.

**Результаты.** Основная и контрольная группы не имели гендерных различий ( $p=0,18$ ; точный критерий Фишера). Средний возраст пациентов основной группы составил  $35,2\pm 8,8$  года, контрольной —  $42,3\pm 10,7$  года, различия по возрасту были статистически значимыми ( $p=0,019$ , U-критерий Манна–Уитни). В контрольной группе TCM была получена в среднем  $10,5\pm 6,8$  года назад (минимум — 2 года, максимум — 26 лет), в основной —  $8,6\pm 6,1$  года назад (минимум — 1 год, максимум — 21 год), различия статистически не значимы ( $p=0,33$ , U-критерий Манна–Уитни). Уровень травмы в группах визуализирован на *рис. 1*.

По способу отведения мочи пациенты основной и контрольной групп не имели значимых различий ( $p=0,053$ ).

Пациенты, принимавшие фезотеродин, показали статистически значимое улучшение по опроснику ADFSCI после лечения ( $p<0,001$ ), результаты представлены на *рис. 2*. У контрольной группы динамика отсутствовала ( $p=0,24$ ) (*табл. 1*).

Качество жизни по опроснику NBSS также статистически значимо улучшалось в основной группе ( $p<0,001$ ) и не изменялось в группе контроля (*рис. 3*).

По данным суточного мониторинга артериального давления (САД) и цистометрии с одновременным мониторингом АД, в основной группе статистически значимо снизилось количество регистрируемых эпизодов автономной дисрефлексии, максимальное суточное систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), максимальное детрузорное давление, а также САД и ДАД при достижении цистометрической емкости. Наблюдалось статистически значимое увеличение максимальной емкости мочевого пузыря и комплаенса мочевого пузыря. Данные результаты демонстрируют положительный эффект приема препарата.

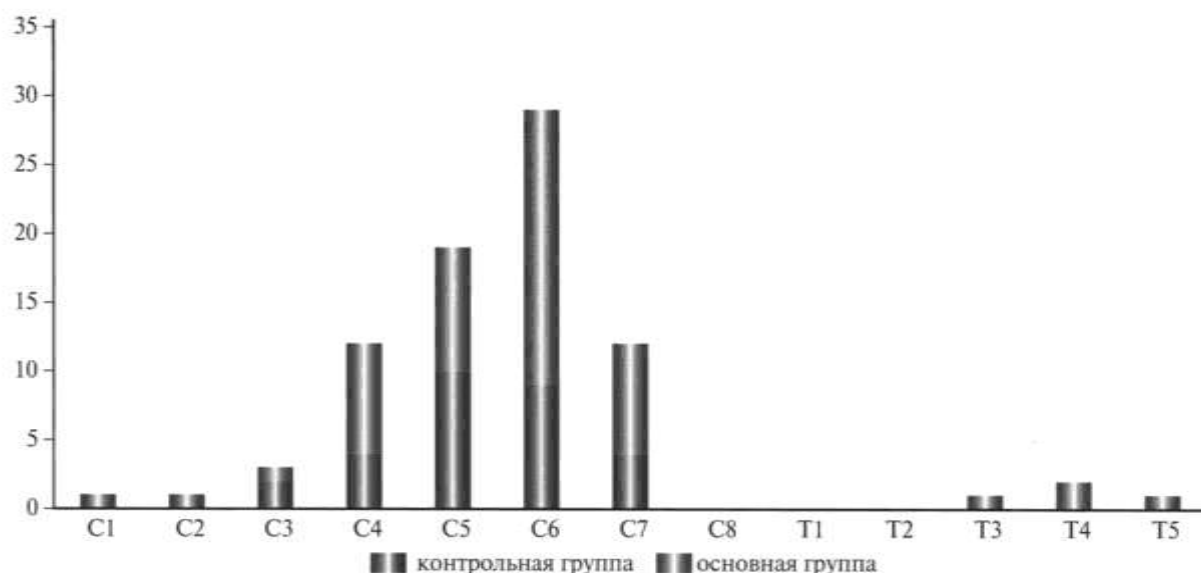


Рис. 1. Уровень поражения сегментов спинного мозга у пациентов основной и контрольной групп

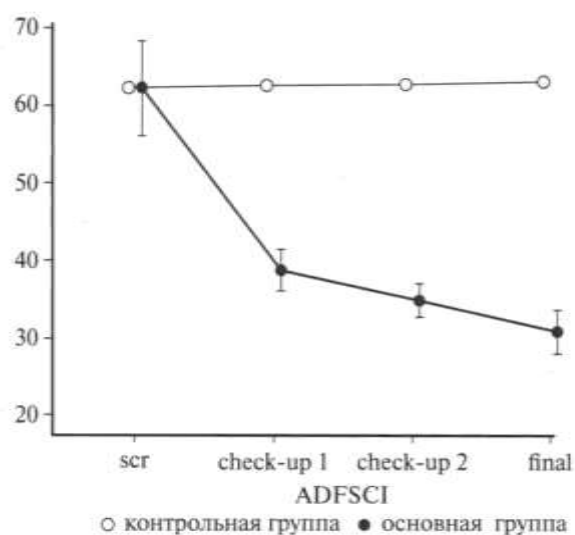


Рис. 2. Динамика баллов по опроснику AFFSCI в контрольной и основной группах

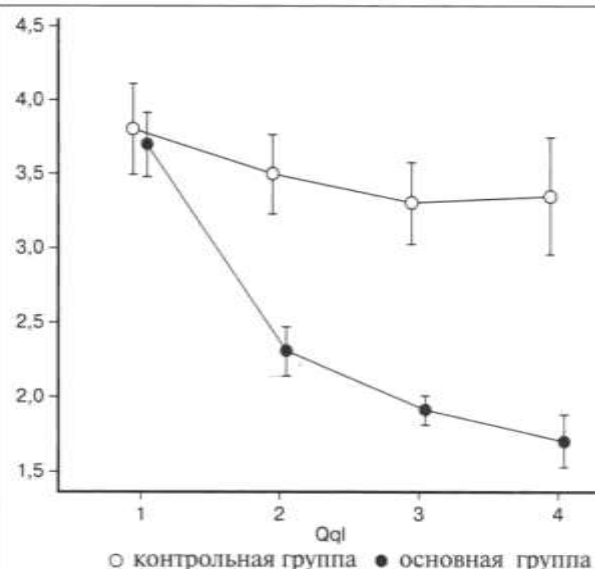


Рис. 3. Качество жизни по QoL у пациентов контрольной и основной группы

Сравнительная характеристика параметров для основной и контрольной групп отражена в табл. 2.

**Обсуждение.** Представленное исследование является первым подобным исследованием, проведенным на российских пациентах, поэтому сравнить результаты наше-

го исследования с другими отечественными работами не представляется возможным. Наиболее близкой к нашему исследованию по дизайну можно отнести работу М. Walter и соавт., проведенную с 12 пациентами с повреждением спинного мозга на уровне или выше сегмента Th6 [13].

Таблица 1  
Описательные данные исследуемых групп по параметру ADFSCI в четырех контрольных точках исследования

|          | Группа             | Среднее значение | Ст. отклонение | Минимум | Максимум | Медиана | Q1     | Q3     |
|----------|--------------------|------------------|----------------|---------|----------|---------|--------|--------|
| ADFSCI_1 | контрольная группа | 62,250           | 19,199         | 37,000  | 103,000  | 62,500  | 45,500 | 72,250 |
|          | Основная группа    | 62,212           | 27,513         | 8,000   | 116,000  | 62,000  | 45,000 | 82,000 |
| ADFSCI_2 | контрольная группа | 62,550           | 19,452         | 35,000  | 104,000  | 63,000  | 45,750 | 74,000 |
|          | Основная группа    | 38,727           | 18,163         | 7,000   | 76,000   | 36,000  | 24,000 | 51,000 |
| ADFSCI_3 | контрольная группа | 62,850           | 19,781         | 35,000  | 105,000  | 63,000  | 45,750 | 75,000 |
|          | основная группа    | 34,909           | 15,489         | 7,000   | 68,000   | 34,000  | 23,000 | 43,000 |
| ADFSCI_4 | контрольная группа | 63,000           | 19,423         | 36,000  | 106,000  | 61,500  | 46,750 | 74,250 |
|          | основная группа    | 30,818           | 12,358         | 7,000   | 57,000   | 32,000  | 20,000 | 39,000 |



Таблица 2  
Параметры СМАД и цистометрии до и после лечения в группах фезотеродина

| Параметр                                               | Основная группа |            |        | Контрольная группа |            |       |
|--------------------------------------------------------|-----------------|------------|--------|--------------------|------------|-------|
|                                                        | до              | после      | p      | до                 | после      | p     |
| Базовое САД, мм рт.ст.                                 | 98,7±9,5        | 98,2±9,2   | 0,14   | 99,0±6,4           | 97,8±7,5   | 0,34  |
| Базовое ДАД, мм рт.ст.                                 | 62,7±4,8        | 62,1±4,5   | 0,67   | 62,6±3,3           | 62,4±7,1   | 0,88  |
| Максимальное суточное САД, мм рт.ст.                   | 162,0±31,1      | 129,2±18,3 | <0,001 | 161,9±9,0          | 162,2±28,6 | 0,90  |
| Максимальное суточное ДАД, мм рт.ст.                   | 91,9±15,2       | 75,7±8,3   | <0,001 | 92,2±14,7          | 89,1±21,5  | 0,27  |
| Количество эпизодов АвтД по данным СМАД                | 11,4±5,9        | 3,2±1,9    | <0,001 | 11,6±5,0           | 10,5±5,1   | 0,11  |
| Максимальная емкость мочевого пузыря, мл               | 232,7±64,5      | 296,2±60,5 | <0,001 | 208,1±52,6         | 205,5±52,6 | 0,052 |
| САД при достижении цистометрической емкости, мм рт.ст. | 170,8±34,3      | 134,4±11,2 | <0,001 | 140,6±9,1          | 143,3±10,8 | 0,056 |
| ДАД при достижении цистометрической емкости, мм рт.ст. | 102,5±21,3      | 80,1±9,3   | <0,001 | 80,5±13,5          | 80,6±16,7  | 0,79  |
| Максимальное детрузорное давление, см вод.ст.          | 38,3±15,0       | 17,2±5,6   | <0,001 | 26,1±8,4           | 27,3±10,7  | 0,28  |
| САД при максимальном детрузорном давлении, мм рт.ст.   | 160,7±27,7      | 130,3±13,2 | <0,001 | 160,5±23,3         | 159,8±23,9 | 0,81  |
| ДАД при максимальном детрузорном давлении, мм рт.ст.   | 93,4±15,8       | 77,1±9,2   | <0,001 | 93,2±13,1          | 94,3±16,3  | 0,70  |
| Комплаенс мочевого пузыря                              | 7,0±4,1         | 21,4±18,2  | <0,001 | 9,1±4,8            | 9,4±6,5    | 0,7   |

В нем отмечается увеличение максимальной детрузорной емкости и качества жизни по QoL у пациентов, получавших фезотеродин. Исследование, представленное нами, отличается рандомизацией и большим количеством пациентов, а также разнообразием инструментов оценки достигнутого результата.

В исследовании С. Konstantinidis и соавт. фезотеродин являлся эффективным средством для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора у пациентов с травмой спинного мозга или рассеянным склерозом [15], что согласуется с результатами нашего исследования.

Т. Yonguc и соавт. сообщали о значительном уменьшении выраженности симптомов гиперактивного мочевого пузыря у пожилых пациентов с болезнью Паркинсона при продолжительном лечении фезотеродином в дозе 4 мг без влияния на когнитивные функции [16]. В другом исследовании С. DuBeau и соавт. показали, что фезотеродин (12-недельное лечение в дозе от 4 до 8 мг в день) не только приводил к значительному улучшению эпизодов ургентного недержания мочи в течение 24 ч и качества жизни у лиц пожилого возраста, но и не оказывал отрицательного влияния на когнитивные функции по сравнению с плацебо [17]. В нашем исследовании пациенты были моложе и их когнитивные функции не оценивались.

С учетом повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у исследуемой когорты больных [18] наши результаты имеют решающее значение, поскольку внезапное повышение САД может приводить к опасным для жизни последствиям, ставя под угрозу благополучие и качество жизни людей с травмой спинного мозга. Представленное исследование имеет ограничения в виде отсутствия наблюдения после 3 мес. лечения, величины выборки пациентов, а также отсутствия данных о влиянии препарата на когнитивные функции.

**Выводы.** Полученные результаты указывают на эффективность фезотеродина в купировании автономной дисрефлексии у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью на фоне травмы спинного мозга. Препарат подтвердил свою эффективность на основании купирования подъемов АД, снижения гиперактивности детрузора, увеличения цистометрической емкости мочевого пузыря при цистометрии наполнения, выполняемой с мониторингом АД. Установлено положительное влияние фезотеродина на качество жизни выбранной когорты пациентов, связанное со снижением тяжести и частоты эпизодов автономной дисрефлексии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Inskip J.A. et al. A Community Perspective on Bowel Management and Quality of Life after Spinal Cord Injury: The Influence of Autonomic Dysreflexia. *J. Neurotrauma*. 2018;35(9):1091–1105.
2. Cowan H., Lakra C., Desai M. Autonomic dysreflexia in spinal cord injury. *BMJ*. 2020;371:m3596.
3. Krassioukov A., Claydon V.E. The clinical problems in cardiovascular control following spinal cord injury: an overview. *Prog. Brain Res.* 2006;152:223–229.
4. Morgan S. Recognition and management of autonomic dysreflexia in patients with a spinal cord injury // *Emerg. Nurse J. RCN Accid. Emerg. Nurs. Assoc.* 2020;28(1):22–27.
5. Lee E.S., Joo M.C. Prevalence of Autonomic Dysreflexia in Patients with Spinal Cord Injury above T6. *BioMed Res. Int.* 2017;2027594.
6. Curt A. et al. Assessment of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1997;62(5):473–477.
7. Novoselova I.N. Etiology and clinical epidemiology of spinal cord injury. *Literary review. The Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2019; 11(4):84–92. Russian (Новоселова И.Н. Этиология и клиническая эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы. Литературный обзор. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2019; 11(4):84–92).
8. Lindan R., Leffler E.J., Kedia K.R. A comparison of the efficacy of an alpha-1-adrenergic blocker in the slow calcium channel blocker in the control of autonomic dysreflexia. *Paraplegia*. England. 1985;23(1):34–38.
9. Del Fabro A.S., Mejia M., Nemunaitis G. An investigation of the relationship between autonomic dysreflexia and intrathecal baclofen in patients with spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* 2018;41(1):102–105.
10. Vaidyanathan S. et al. Pathophysiology of autonomic dysreflexia: long-term treatment with terazosin in adult and paediatric spinal cord injury patients manifesting recurrent dysreflexic episodes. *Spinal Cord*. 1998;36(11):761–770.
11. Elkelini M.S. et al. Effects of intravesical onabotulinumtoxinA on bladder dysfunction and autonomic dysreflexia after spinal cord injury: role of nerve growth factor. *BJU Int. England*. 2012;109(3):402–407.
12. Virda-Chamorro M. et al. Risk factors to develop autonomic dysreflexia during urodynamic examinations in patients with spinal cord injury. *NeuroUrol. Urodyn. United States*. 2017;36(1):171–175.
13. Walter M. et al. Protocol for a phase II, open-label exploratory study investigating the efficacy of fesoterodine for treatment of adult patients with spinal cord injury suffering from neurogenic detrusor overactivity for amelioration of autonomic dysreflexia. *BMJ Open*. 2018;8(11):e024084.
14. Callegari E. et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011;72(2):235–246.
15. Konstantinidis C. et al. Efficacy of fesoterodine fumarate (8 mg) in neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord lesion or multiple sclerosis: A prospective study. *NeuroUrol. Urodyn.* 2021;40(8):2026–2033.
16. Yonguc T. et al. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease. *World J. Urol.* 2020;38(8):2013–2019.
17. DuBeau C.E. et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine versus tolterodine in older and younger subjects with overactive bladder: a post hoc, pooled

analysis from two placebo-controlled trials. *NeuroUrol Urodyn.* 2012; 31(8):1258–65

18. Cragg J.J. *et al.* Cardiovascular disease and spinal cord injury: results from a national population health survey. *Neurology.* 2013;81(8):723–728.

Поступила 06.12.2022

Принята в печать 18.04.2023

Received 06.12.2022

Accepted 18.04.2023

Источник финансирования: отсутствует.  
Financing source: absents.

# EFFICACY OF FESOTERODINE FOR PREVENTION OF AUTONOMIC DYSREFLEXIA IN PATIENTS WITH NEUROGENIC DYSFUNCTION OF THE BLADDER AFTER SPINAL CORD INJURY

R.V. Salyukov<sup>3,4</sup>, A.A. Kamalov<sup>1,2</sup>, D.A. Okhobotov<sup>1,2</sup>,  
M.E. Chalyi<sup>1,2</sup>, M.V. Frolova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine of Moscow State University by Lomonosov, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Russian X-radiology Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Department of Medical Rehabilitation of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: R.V. Salyukov — Ph.D., researcher at the «Russian X-radiology Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, associate professor of the Department of Medical Rehabilitation of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; e-mail: salyukov2012@yandex.ru

**Aim:** to evaluate the effectiveness of fesoterodine for the prevention of autonomic dysreflexia (AD) in patients with neurogenic bladder dysfunction (NBD) after spinal cord injury (SCI).

**Materials and methods:** a total of 53 patients with AD were included in the study. In the main group ( $n=33$ ) patients received fesoterodine 4 mg per day for 12 weeks as a treatment for neurogenic bladder dysfunction and prevention of AD. In the control group ( $n=20$ ), patients were monitored for 12 weeks without specific treatment. The assessment was based on the results of ADFSCI and NBSS questionnaires, daily blood pressure monitoring with the completion of a self-observation diary, cystometry with simultaneous monitoring of blood pressure and heart rate.

**Results:** In the main group there was a significant decrease in episodes and severity of AD according to ADFSCI questionnaire and an improvement in the quality of life according to NBSS questionnaire compared to the control group ( $p<0.001$ ). Also, in the main group, the number of episodes of AD and systolic blood pressure decreased. The maximum bladder capacity and bladder compliance increased ( $p<0.001$ ), and the maximum detrusor pressure and systolic blood pressure when the cystometric capacity was reached, decreased significantly ( $p<0.001$ ) in the main group compared in comparison with the control group.

**Conclusion:** Fesoterodine at a dosage of 4 mg for 12 weeks reduced the severity of symptoms of AD in patients with SCI and NBD, which was manifested by the stabilization of blood pressure and a decrease in the number of episodes of AD, which significantly improved the quality of life. Also, the drug led to a significant improvement in urodynamic parameters during cystometry, in the form of a decrease in detrusor pressure and an increase in cystometric capacity. We can conclude that fesoterodine is effective in the prevention of AD in patients with NBD after SCI.

**Key words:** autonomic dysreflexia, fesoterodine, neurogenic bladder dysfunction, spinal cord injury

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Salyukov R.V., Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Chalyi M.E., Frolova M.V. Efficacy of fesoterodine for prevention of autonomic dysreflexia in patients with neurogenic dysfunction of the bladder after spinal cord injury. *Urologiia.* 2023;3:47–51

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.47-51>

## Информация об авторах:

Салюков Р.В. — к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр Рентгенодиагностики» Минздрава России, доцент кафедры медицинской реабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, e-mail: salyukov2012@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>

Камалов А.А. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; e-mail: priemnaya@mc.msu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Охоботов Д.А. — к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, врач-уролог медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: 14072003@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>

Чалый М.Е. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: chalyi@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1736-9085>

Фролова М.В. — аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; e-mail: mary.froloy@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5198-288X>

## Author information:

Salyukov R.V. — Ph.D., researcher at the «Russian X-radiology Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, associate professor of the Department of Medical Rehabilitation of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; e-mail: salyukov2012@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>

Kamalov A.A. — Ph.D., MD, professor, Academician of the RAS, Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine of Moscow State University by Lomonosov, Director of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: priemnaya@mc.msu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Okhobotov D.A. — Ph.D., associate professor, Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: 14072003m@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>

Chalyi M.E. — Ph.D. MD, professor, Leading Researcher at the Research and Educational Center of Moscow State University by Lomonosov, Moscow, Russia; e-mail: chalyi@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1736-9085>

Frolova M.V. — Ph.D. student, Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: mary.froloy@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5198-288X>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИСПЕРГИРУЕМОЙ ФОРМЫ СИЛДЕНАФИЛА (50 МГ) У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЕМ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, кафедра урологии с клиникой, Санкт-Петербург, Россия; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО 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.** Под термином «эректильная дисфункция» понимают продолжающуюся более 3 мес. неспособность достижения или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта. По разным оценкам, около 90 млн мужчин во всем мире страдают нарушением эрекции различной степени тяжести.

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность диспергируемой формы силденафила («Риджамп» 50 мг) по сравнению со стандартной таблетированной формой препарата силденафил (50 мг).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 60 мужчин в возрасте от 27 до 67 лет (средний возраст — 40,2 года) с умеренной эректильной дисфункцией (11–15 баллов, по данным опросника МИЭФ-5). В группе I (n=30) пациенты принимали диспергируемую форму препарата силденафил, 50 мг («Риджамп») за 60 мин до полового акта; группе II (n=30) была назначена стандартная форма препарата силденафил в дозировке 50 мг за 60 мин до полового акта.

**Результаты.** Положительная динамика, по данным опросника МИЭФ-5, наблюдалась во всех исследуемых группах. В группе I прирост баллов составил 53,85%, в группе II — 50% (p<0,05). Среднее время начала действия препарата: в группе I — 45±2,2 (мин), в группе II — 51±1,9 (мин). В основной группе (группа I) 1 (3,33%) пациент предъявил жалобы на возникновение стойкой головной боли после приема препарата, в связи с чем отказался от подобранной терапии. В группе сравнения (группа II) 1 (3,33%) пациент сообщил о диспепсических расстройствах на фоне приема препарата, 1 (3,33%) пациент — о головокружении. Всеми пациентами основной группы было отмечено удобство приема препарата «Риджамп».

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности диспергируемой формы силденафила (группа I) и стандартной таблетированной формы препарата (группа II). Все пациенты основной группы (группа I) отметили более быстрое начало действия препарата, а также удобство его использования и возможность принимать лекарственное средство без приема воды.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, физиология репродуктивной системы, нарушение копулятивной функции, диагностика, лечение, силденафил, диспергируемая форма препарата

Для цитирования: Аль-Шукри А.С., Дуб Н.И., Максимова А.В., Конюший В.С., Петров С.Б. Оценка эффективности и безопасности применения диспергируемой формы силденафила (50 мг) у мужчин с нарушением эректильной функции. Урология. 2023;3:52–57  
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.52-57>

**Введение.** Под термином «эректильная дисфункция» (ЭД) понимают продолжающуюся более 3 мес. неспособность достижения или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта. Это определение применимо к широкому спектру состояний различной степени выраженности: от частичной недостаточности эрекции перед эякуляцией до полной ее утраты, что ведет к невозможности осуществления полового акта [1]. По разным оценкам, около 90 млн мужчин во всем мире страдают нарушением эрекции различной степени тяжести [2]. В Российской Федерации данное заболевание выявляется у 48,9% мужчин в возрасте 20–77 лет. Так, ЭД легкой степени выраженности встречается у 34,6% мужчин, 7,2% имеют заболевание средней степени выраженности, у 7,1% пациентов выявляется тяжелая степень ЭД. В зависимости от патогенеза ЭД выделяют следующие формы заболевания:

психогенная, на долю которой приходится около 40% случаев; органическая — в 29% случаев, в 25% случаев причина ЭД сочетается как органический, так и психологический фактор и рассматривается как смешанная форма ЭД. Также выделяют ЭД неясного генеза, на долю которой приходится 6% [3].

Распространенность ЭД в популяции и ее негативное влияние на нормальную физиологию мужской репродуктивной системы, а также угнетение психо-эмоционального состояния свидетельствуют о необходимости подробного изучения данного заболевания [4]. Помимо этого известно, что диагностика и лечение ЭД могут приводить к обнаружению некоторых угрожающих жизни состояний, которые в противном случае могли остаться не диагностированными. Так, артериогенная форма ЭД является ранним проявлением системной сосудистой патологии, в



основе которой лежит эндотелиальная дисфункция, что ассоциировано с наличием скрытой ишемической болезни сердца [5].

Одним из основных факторов риска развития ЭД является возраст. Еще в 1948 г. Kinsey и соавт., обследовав 15 781 мужчину в возрасте до 80 лет, установили, что частота ЭД среди мужчин 55–65 лет составляет 25%, у мужчин моложе 30 лет — всего 1% [6]. Это объясняется тем, что с возрастом все системы органов и механизмы регуляции организма претерпевают ряд изменений. Исследование, проведенное Н. S. Ahn и соавт., показало, что существует положительная корреляция между уровнем свободного тестостерона и нарушениями эрекции и эякуляции [7]. Помимо этого с возрастом в половом члене происходят значительные структурно-функциональные изменения. Коллагеновые и эластические волокна белочной оболочки являются основным элементом, обеспечивающим увеличение толщины и длины полового члена во время эрекции. Исследования биоптатов полового члена продемонстрировали, что количество эластических волокон с возрастом снижается, что в свою очередь приводит к снижению эластичности белочной оболочки и играет важную роль в патогенезе ЭД у пожилых людей [8]. Кроме того, имеются данные о том, что у мужчин старше 60 лет на 35 % снижается количество гладкомышечных клеток в половом члене. Уменьшение соотношения гладкомышечная/соединительная ткань в половом члене ведет к повышению риска венозной утечки, следовательно, к недостаточно стойкой эрекции, а также к риску окклюзии вен полового члена, что ассоциировано с таким патологическим состоянием, как приапизм [9]. Развитию ЭД также способствует снижение количества коллагена типа III, увеличение количества коллагена типа I. Ученые предполагают, что нарушение содержания коллагеновых и эластических волокон служит первичным фактором в развитии ЭД, а в дальнейшем приводит к хронической ишемии пещеристых тел, которая является причиной гибели части гладкомышечных клеток [10].

Таким образом, можно утверждать, что возрастные гормональные изменения и структурно-функциональная перестройка полового члена лежат в основе патогенеза ЭД [11].

В настоящее время для клинической оценки ЭД используется анкета — Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5), которая состоит из пяти вопросов, позволяющих оценивать эректильную функцию мужчины [12]. Не менее значимым для врача-уролога является оценка течения ЭД: так, для органического компонента заболевания характерно прогрессирующее нарастание симптомов, тогда как для психологической формы заболевания характерно резкое нарушение копулятивной функции без видимых на то причин. Важными этапами в диагностике состояния являются физикальный осмотр и лабораторная диагностика, включающая общий анализ мочи и крови, биохимическое исследование крови и оценку гормонального статуса. Наиболее распространенным и доступным методом инструментальной диагностики выступает ультразвуковое и доплерографическое исследования полового члена, позволяющие выявлять признаки фиброза кавернозных тел, нарушение артериального кровотока или наличие патологического венозного сброса [13, 14].

На сегодняшний день в лечении ЭД активно применяются как консервативная терапия, так и оперативные методики для коррекции данного заболевания. Препаратами первой линии выступают ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5): тадалафил, силденафил, варденафил, уденафил. Данные лекарственные средства могут быть назначены при

всех формах ЭД, а их эффективность подтверждена множеством исследований [15, 16]. Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 основан на релаксации гладкой мускулатуры, приводящей к вазодилатации и последующей эрекции. В отсутствие эффекта от применения пероральных форм могут быть назначены интракавернозные инъекции алпростадилла.

Длительное применение интракавернозных инъекций ассоциировано с фиброзом кавернозной ткани, а также пролонгированной эрекцией и развитием такого неотложного состояния, как приапизм [17].

У пациентов с непереносимостью медикаментозной терапии альтернативным методом лечения могут выступать вакуумные эректоры, применение которых обуславливает нефизиологичную эрекцию. Для этого половой член помещают в специальное устройство (колбу), в котором создается отрицательное давление, обуславливающее приток крови к пещеристым телам. Для сохранения эрекции накладывают специальное кольцо, ограничивающее венозный отток крови. Важно проинформировать пациентов о возможности развития подкожных кровоизлияний и затруднения эякуляции [18].

В дополнение к медикаментозному лечению может назначаться физиотерапия, а именно ударно-волновая терапия, действие которой основано на влиянии акустических волн на пещеристую ткань полового члена, что приводит к неоваскуляризации в кавернозных телах [19].

При неэффективности консервативной терапии может быть предложена фаллопластика с протезированием. Несмотря на наличие современных методик фаллопротезирования и непрерывно развивающуюся в данном направлении хирургию, не могут быть исключены и такие серьезные осложнения, как протезная инфекция, эрозивные дистальные поражения полового члена, S-образная пенильная деформация при несоответствии размеров пенильных имплантатов и кавернозных тел [20]. Именно поэтому важно максимально пролонгировать этап медикаментозной терапии до оперативного вмешательства и прибегать к последнему лишь при наличии строгих показаний.

На современном фармацевтическом рынке появились ингибиторы ФДЭ-5 в таблетированной форме, диспергируемые в полости рта, что облегчает прием медикаментов: не требует наличия воды, сублингвальная форма обладает более выраженной биодоступностью, а эффект от приема наблюдается быстрее.

Актуальность и широкая распространенность проблемы диктуют необходимость поиска не только эффективного, но и более удобного для применения препарата.

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность диспергируемой формы силденафила («Риджамп» 50 мг) по сравнению со стандартной таблетированной формой препарата силденафил (50 мг).

**Материалы и методы.** В настоящее время проспективное клиническое исследование были включены 60 мужчин в возрасте от 27 до 67 лет (средний возраст — 40,2 года) с умеренной ЭД (11–15 баллов, по данным опросника МИЭФ-5). Все больные проходили обследование и получали лечение амбулаторно в клинко-диагностическом центре ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Критерием включения в исследование стала подтвержденная по результатам опросника МИЭФ-5 ЭД умеренной степени выраженности.

Информированное согласие было подписано всеми участниками исследования. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

Т а б л и ц а 1

Оценка выраженности эректильной дисфункции до терапии и через 4 нед. от ее начала

|                  | До терапии (баллы по МИЭФ-5) | Через 4 нед. (баллы по МИЭФ-5) |
|------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Группа I (n=30)  | 13±1,2                       | 20±0,5*                        |
| Группа II (n=30) | 14±1,6                       | 21±0,7*                        |

\* — различие показателей до и после лечения достоверно ( $p < 0,05$ ).

Критерии исключения: анатомическая деформация полового члена (болезнь Пейрони); заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия); нестабильная стенокардия, перенесенные за последние 6 мес. инфаркт миокарда, инсульт или жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД >170/100 мм рт. ст.).

На первом визите проведен сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр пациентов с целью выявления заболеваний наружных половых органов. Все мужчины заполняли опросник МИЭФ-5. Проведен клинический минимум: общий анализ мочи, клинический и биохимический анализ крови. Далее при помощи автоматизированного генератора случайных чисел все мужчины были разделены на две группы: в группе I (n=30) пациенты принимали диспергируемую форму препарата силденафил, 50 мг («Риджамп») за 60 мин до полового акта; в группе II (n=30) была назначена стандартная форма препарата силденафил в дозировке 50 мг за 60 мин до полового акта.

Повторный визит назначен через 4 нед. с целью оценки эффективности и безопасности терапии.

Все полученные данные вносились в специальную исследовательскую карту. Расчет и статистический анализ результатов исследования проводились при помощи программы STATISTICA 10.0. Количественные переменные описывали следующими статистическими методами: число валидных случаев, среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения (σ). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ . Для оценки динамики изменения данных, выраженных количественными показателями, использовали методы статистического анализа: непарный *t*-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна–Уитни.

**Результаты.** По прошествии 4 нед. от начала терапии все пациенты были приглашены на повторный визит с целью оценки эффективности и переносимости назначаемого препарата. Результаты представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что положительная динамика, по данным анкетирования, наблюдалась во всех исследуемых

группах, что свидетельствует об эффективности любой формы силденафила. Так, в группе I прирост баллов составил 53,85%, тогда как в группе II — 50% ( $p < 0,05$ ). При этом статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

Посредством опроса пациента установлено количество половых актов и их длительность до начала медикаментозной терапии и после нее (табл. 2).

В ходе второго визита установлено среднее время начала действия препарата: в группе I — 45±2,2 (мин), тогда как в группе II — 51±1,9 (мин).

В основной группе (группа I) — 1 (3,33%) пациент предъявил жалобы на возникновение стойкой головной боли после приема препарата, в связи с чем отказался от подобранной терапии. В группе сравнения (группа II) — 1 (3,33%) пациент сообщил о диспепсических расстройствах на фоне приема препарата, 1 (3,33%) пациент — о головокружении. Однако данные нежелательные явления не повлекли за собой отмены препарата.

Всеми пациентами основной группы отмечено удобство приема препарата «Риджамп», отсутствие необходимости запивать его водой, что облегчает его применение вне зависимости от обстановки.

**Обсуждение.** Как было сказано ранее, препаратами первой линии в лечении ЭД являются ингибиторы ФДЭ-5. Силденафил — первое лекарственным средство, которое появилось на фармацевтическом рынке в 1998 г. [21]. Эффективность и безопасность препарата подтверждена большим количеством как отечественных, так и зарубежных исследований. При этом лекарственное средство может быть назначено не только мужчинам без заболеваний других систем органов, но и людям с отягощенным анамнезом. Так, по результатам работы, проведенной FDA, более 3700 мужчин получали силденафил для купирования ЭД и почти 2000 получали плацебо. При этом 25% пациентов страдали артериальной гипертензией и принимали препарат на фоне антигипертензивной терапии. Полученные результаты свидетельствовали о том, что частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений была одинаковой в группе силденафила и плацебо, что делает возможным назначение препарата пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22].

Т а б л и ц а 2

Количество и длительность половых актов до начала терапии и через 4 нед. от ее начала

|           | Количество половых актов до начала терапии (в нед.) | Количество половых актов после 4 нед. лечения (в нед.) |
|-----------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Группа I  | 1,8±1,0                                             | 2,9±1,2*                                               |
| Группа II | 1,9±1,3                                             | 2,2±1,1*                                               |
|           | Длительность полового акта до начала терапии (мин)  | Длительность полового акта после 4 нед. лечения (мин)  |
| Группа I  | 3,6±0,8                                             | 5,7±0,5*                                               |
| Группа II | 3,9±0,4                                             | 4,5±0,6*                                               |

\* — различие показателей до и после лечения достоверно ( $p < 0,05$ ).

Каждый имеет право на здоровье

ARISTO



БЫЛО

30\*  
МИНУТ  
→



ВСТАЛО

С ПОЛШЕСТОГО  
ДО ДВЕНАДЦАТИ  
ЗА ПОЛЧАСА\*

НОВИНКА



На правах рекламы.

\* Сildenafil может начинать действовать уже спустя 30-60 минут после приема. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2022. Максимальная концентрация sildenafil в дозе 100 мг при приеме внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 минут (от 30 до 120 минут). Инструкция по применению.

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](http://www.aristo-pharma.ru)

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ



Goldstein и соавт. при исследовании эффективности силденафила в дозировке 50 мг у пациентов с сахарным диабетом сообщают о 52%-ном улучшении эректильной функции по сравнению с группой плацебо [23].

В нашем исследовании проведена сравнительная оценка двух лекарственных форм препарата силденафил, а именно форма, диспергируемая в ротовой полости («Риджамп») и таблетированная форма. Эффективность обеих форм препарата, оцениваемая по опроснику МИЭФ-5, оказалась сопоставимой. При этом в основной группе (группа I) зафиксировано увеличение количества половых актов. Со слов пациентов, отсутствие визуального сходства диспергируемой формы силденафила с обычной формой препарата, а также возможность не употреблять воду помогли избежать затруднительного положения перед половым партнером.

Лекарственный препарат, поступивший в организм сублингвально, всасывается значительно быстрее благодаря высокой васкуляризации ротовой полости. Попадая в системный кровоток через систему верхней полой вены, вещество не подвергается инактивации печеночными ферментами, а также влиянию кислой среды и пищеварительных ферментов ЖКТ [24].

Таким образом, назначение диспергируемой лекарственной формы позволяет добиться более быстрого наступления терапевтического эффекта, повысить уровень удобства и лёгкости применения препарата, что является оптимальным выбором при лечении ЭД.

**Выводы.** Полученные нами результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности диспергируемой формы силденафила (группа I) и стандартной таблетированной формы препарата (группа II), однако частота нежелательных явлений ниже при сублингвальном приеме. Также важно отметить, что все пациенты основной группы (группа I) отметили более быстрое начало действия препарата, а также удобство его использования и возможность принимать лекарственное средство без приема воды.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chalyi M.E., Akhvediani N.D., Kharchilava R.R. et al. Erectile dysfunction. Urologiia. 2017;S2:20–29. Russian (Чалый М.Е., Ахведиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Эректильная дисфункция. Урология. 2017;(прил. 2):20–29. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.2-supplement.20-29>
- Irwin G.M. Erectile Dysfunction. Prim Care. 2019;46(2):249–255. doi:10.1016/j.pop.2019.02.006
- Pushkar D.Yu., Kamalov A.A., Al-Shukri S.H., etc. Epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. RMZH. 2012;3:112. Russian (Пушкар Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. РМЖ. 2012;3:112).
- Perelman M.A. Erectile dysfunction and depression: screening and treatment. Urol Clin North Am. 2011;38(2):125–139. Doi:10.1016/j.ucl.2011.03.004
- Gamidov S.I., Iremashvili V.V. Erectile dysfunction and cardiovascular diseases: a new look at an old problem. Cardiovascular therapy and prevention. 2006;5(6):123–128. Russian (Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания: новый взгляд на старую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(6):123–128).
- Kinsey A.C., Pomeroy W.R., Martin C.E. Sexual Behavior in the Human Male. Am J Public Health [Internet]. 2003 [cited 2022 Dec 20];93(6):894. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/146447861/>
- Ahn H.S., Park C.M., Lee S.W. The clinical relevance of sex hormone levels and sexual activity in the ageing male. BJU Int [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2022 Dec 20];89(6):526–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1464-410X.2002.02650.x>
- Akkus E., Carrier S., Baba K., Hsu G.L., Padma-Nathan H., Nunes L., et al. Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing and impotence. Br J Urol [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2022 Dec 20];79(1):47–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1464-410X.1997.26511.x>
- Bochinski D.J., Dean R.C., Lue T.F. Erectile dysfunction and priapism. Nat Clin Pract Urol. 2004;1(1):49–53. doi:10.1038/ncpuro0022
- acDonald S.M., Burnett A.L. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. Urol Clin North Am. 2021;48(4):513–525. Doi:10.1016/j.ucl.2021.06.009.
- Giuliano F., Droupy S. Dysfonction érectile [Erectile dysfunction]. Prog Urol. 2013;23(9):629–637. doi:10.1016/j.purol.2013.01.010
- Shamloul R., Ghanem H. Erectile dysfunction. The Lancet [Internet]. 2013 Jan 12 [cited 2023 Jan 21];381(9861):153–65
- Chumakov P.I. Diagnosis of erectile dysfunction. The experts' view. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2019. №2. Russian (Чумаков П.И. Диагностика эректильной дисфункции. Взгляд экспертов. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-erektilnoy-disfunktsii-vzglyad-ekspertov> (дата обращения: 27.04.2023)).
- Popov S.V., Orlov I.N., Grin' Y.A., Malevich S.M., Gul'ko A.M., Topuzov T.M., Kyzlasov P.S., Povelitsa E.A. Erectile dysfunction: new technologies and approaches in diagnostics and treatment. Urology Herald. 2020;8(2):78–92. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-78-92> Russian (Попов С.В., Орлов И.Н., Гринь Е.А., Малевич С.М., Гулько А.М., Топузов Т.М., Кызласов П.С., Повелица Э.А. Новые технологии и подходы в диагностике и лечении эректильной дисфункции. Вестник урологии. 2020;8(2):78–92). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-78-92>
- Raheem O.A., Natale C., Dick B., et al. Novel Treatments of Erectile Dysfunction: Review of the Current Literature. Sex Med Rev. 2021;9(1):123–132. Doi:10.1016/j.sxmr.2020.03.005.
- Mitidieri E., Cirino G., d'Emmanuele di Villa Bianca R., Sorrentino R. Pharmacology and perspectives in erectile dysfunction in man. Pharmacol Ther. 2020;208:107493.
- Damulin I.V., Yesilevsky Yu.M. Erectile dysfunction: pathogenetic and therapeutic aspects. Neurological Journal. 2015;20(1):4–11. Russian (Дамулин И.В., Есильевский Ю.М. Эректильная дисфункция: патогенетические и терапевтические аспекты. Неврологический журнал. 2015;20(1):4–11).
- Myagkova A.Yu. et al. Individual vacuum therapy in the treatment of various forms of erectile dysfunction. Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs. 2014;1:64–65. Russian (Мягкова А.Ю. и др. Индивидуальная вакуумная терапия в лечении различных форм эректильных дисфункций. Медицинский вестник МВД. 2014;1:64–65).
- Fesyun A.D. et al. methods of physiotherapy in the treatment of patients with erectile dysfunction. Bulletin of Restorative Medicine. 2020;6(100):75–80. Russian (Фесюн А.Д. и др. методы физиотерапии в лечении пациентов с эректильной дисфункцией. Вестник восстановительной медицины. 2020;6(100):75–80).
- Popov S.V., Orlov I.N., Grin E.A., Topuzov T.M., Kyzlasov P.S. Complications of endoprophallosurgery. Andrology and genital surgery. 2017. No.4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhneniya-endofalloprotezirovaniya> (accessed: 04/27/2023). Russian (Попов С.В., Орлов И.Н., Гринь Е.А., Топузов Т.М., Кызласов П.С. Осложнения эндофаллопротезирования. Андрология и генитальная хирургия. 2017. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhneniya-endofalloprotezirovaniya> [дата обращения: 27.04.2023]).
- Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H., Rosen R.C., Steers W.D., Wicker P.A. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med. 1998;338:1397–1404.
- Krivoborodov G.G., Tur E.I. Twenty years of using the drug sildenafil in urology. Russian Medical Journal. Medical review. 2018;2(2-1):16–22. Russian (Кривобородов Г.Г., Тур Е.И. Двадцать лет применения препарата силденафил в урологии. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018;2(2-1):16–22).
- Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H., Rosen R.C., Steers W.D., Wicker P.A. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med. 1998;338:1397–1404.
- Kozlova Zh.M. et al. The use of modern combined excipients for the production of tablets dispersed in the oral cavity by direct pressing. Development and registration of medicines. 2016;2:46–50. Russian (Козлова Ж.М. и др. Использование современных комбинированных вспомогательных веществ для получения таблеток, диспергируемых в ротовой полости, методом прямого прессования. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016;2:46–50).

Поступила 03.04.2023

Принята в печать 26.04.2023

Received 03.04.2023

Accepted 26.04.2023

# EVALUATION OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF THE DISPERSED FORM OF SILDENAFIL (50 MG) IN MALES WITH ERECTILE DYSFUNCTION

A.S. Al-Shukri<sup>1</sup>, N.I. Dub<sup>2</sup>, A.V. Maksimova<sup>1</sup>,  
V.S. Konyushiy<sup>2</sup>, S.B. Petrov<sup>1</sup>

FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia, Department of Urology with a clinic, Petersburg, Russia; FGBOU VO S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of 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

**Introduction.** The erectile dysfunction is defined as an inability to achieve or maintain an erection sufficient for sexual intercourse lasting more than 3 months. According to literature, about 90 million men worldwide suffer from erectile dysfunction of different severity.

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of the dispersed form of sildenafil ("Ridzhamp" 50 mg), compared with the standard tablets of sildenafil (50 mg).

**Materials and methods.** The study included 60 men aged 27 to 67 years (average age 40.2 years) with moderate erectile dysfunction (11–15 points according to IIEF-5). In group I (n=30), patients took a dispersible form of the drug sildenafil, 50 mg ("Ridzhamp") 60 minutes before sexual intercourse; in group II (n=30), a standard form of the drug sildenafil was prescribed at a dosage of 50 mg, 60 minutes before sexual intercourse.

**Results.** Positive dynamics according to IIEF-5 score was found in all the study groups. In group I, IIEF-5 score increase by 53.85%, while in group II by 50% ( $p<0.05$ ). The average onset of erection in group I was  $45\pm2.2$  min, while in group II it was  $51\pm1.9$  min. In the main group (group I) one patient (3.33%) complained of persistent headache after taking the drug, and therefore refused the therapy. In the comparison group (group II) one patient (3.33%) reported dyspeptic disorders while taking the drug, 1 patient (3.33%) reported dizziness. All patients in the main group noted the convenience of taking the «Ridzhamp».

**Conclusions.** Our results indicate the comparable efficiency of the dispersed form of sildenafil (group I) and the standard tablet form of the drug (group II). All patients in the main group (group I) noted a faster onset of erections, as well as the convenience of «Ridzhamp» and the ability to take the drug without water intake.

**Key words:** erectile dysfunction, physiology of the reproductive system, sexual dysfunction, diagnostics, treatment, sildenafil, dispersible form of the drug

**For citation:** Al-Shukri A.S., Dub N.I., Maksimova A.V., Konyushiy V.S., Petrov S.B. Evaluation of the efficiency and safety of the dispersed form

## 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

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

Максимова Альбина Вадимовна — 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

Конюший В.С. — курсант ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: dr.vitalikoniushii@mail.ru. ORCID iD 0009-0003-2680-4509

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

Dub N.I. — student of FGBOU 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

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

Konyushiy V.S. — cadet of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: dr.vitalikoniushii@mail.ru. ORCID iD 0009-0003-2680-4509

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

С. В. Попов<sup>1</sup>, Р. Г. Гусейнов<sup>2</sup>, И. Н. Орлов<sup>1</sup>, К. В. Сивак<sup>1</sup>, О. Н. Скрябин<sup>1</sup>,  
В. В. Перепелица<sup>1</sup>, А. С. Катунин<sup>1</sup>, С. Ю. Яшева<sup>1</sup>, А. С. Зайцев<sup>1</sup>

## ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ КАК СРЕДСТВО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: Р. Г. Гусейнов — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: rusfa@yandex.ru

**Введение.** В настоящее время следует отметить немногочисленность и фрагментарность сообщений об успешности медикаментозного предупреждения венозных тромбозмемболических осложнений (ВТЭО) после урологических операций.

**Целью** настоящего исследования стала оценка эффективности эноксапарина натрия при использовании его для профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов урологического профиля. **Материалы и методы.** По данным медицинских карт 151 мужчины и женщины в возрасте от 22 до 92 лет, находившихся в апреле 2021 г. на стационарном плановом хирургическом лечении, ретроспективно изучались результаты теста генерации тромбина и ультразвукового ангиосканирования в системе нижней полой вены. Все пациенты и пациентки были разделены на шесть исследовательских групп в зависимости от степени риска развития послеоперационных венозных тромбозмемболических осложнений — очень низкой, низкой, умеренной, высокой, очень высокой и чрезвычайно высокой. Данные, полученные при постановке теста генерации тромбина от пациентов-участников из разных групп, во-первых, сравнивались с таковыми здоровых добровольцев ( $n=30$ , контрольная группа); во-вторых, оценивались в динамике; в-третьих, сравнивались между отдельными группами. **Результаты исследования.** У участников исследования до операции регистрировалось статистически значимое увеличение пикового количества тромбина в образце (Peak thrombin) и эндогенного тромбинового потенциала (ETP) на 5–26 и 13,5–21,5% соответственно. В послеоперационном периоде наблюдали: 1) через 1 ч после вмешательства статистически значимое (на 9–28,6%) уменьшение времени инициации свертывания (Lag time); 2) статистически значимый рост пикового количества тромбина в образце на 4,8–10,6% через 1 ч после операции и на 11–40,2% в конце первой послеоперационной недели; 3) снижение времени достижения пика тромбина в образце (ttPeak) на 13–15%; 4) повышение эндогенного тромбинового потенциала (ETP). По данным ультразвукового ангиосканирования у всех участников исследования отсутствовали ультразвуковые признаки тромботических событий в сосудах системы нижней полой вены.

**Заключение.** У пациентов урологического профиля, нуждающихся в хирургическом лечении, до операции и после нее практически всегда имеет место смещение гемостатического баланса в сторону преобладания активности свертывающей системы крови. В таких условиях для профилактики развития послеоперационных ВТЭО целесообразно и патогенетически оправдано применение эноксапарина натрия в разовой дозе, равной 0,4 мл, или 4000 анти-Ха МЕ, вводимой 1 раз в сутки под кожу живота за 24 ч до операции и далее после нее вплоть до полной активизации больных.

**Ключевые слова:** послеоперационные венозно-тромбозмемболические осложнения, тест генерации тромбина, ультразвуковое ангиосканирование системы нижней полой вены, заболевания урологического профиля

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н., Сивак К.В., Скрябин О.Н., Перепелица В.В., Катунин А.С., Яшева С.Ю., Зайцев А.С. Эноксапарин натрия как средство фармакологической профилактики послеоперационных венозных тромбозмемболических осложнений у пациентов урологического профиля. Урология. 2023;3:58–69  
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.58-69>

**Введение.** В настоящее время препараты антикоагулянтного типа действия являются обязательной частью медикаментозной терапии пациентов, перенесших то или иное хирургическое вмешательство, в т.ч. лапароскопическое, в случаях развития или угрозы развития венозных тромбозмемболических осложнений (ВТЭО) — послеоперационных флеботромбозов и тромбозов нижних конечностей и малого таза, а также тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) — важнейшего прямого следствия тромбозов глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) [1]. Как отмечают практически все авторы, в рассматриваемых ситуациях развитию ВТЭО весьма успешно препятствует использование антикоагулянтных лекарственных средств (АКЛС). Этот

тезис подтверждается результатами сравнительного анализа частоты ТГВНК и ТЭЛА после операций на органах брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза пациентов, защищенных АКЛС, и лиц, не получавших препаратов данной группы. У первых значения изучаемых показателей равнялись примерно 5,3–7,7% и 0,1–0,2%, у вторых — 11,0–40,0% и 0,3–1,0% соответственно [2, 3].

Любые структурные, метаболические и/или функциональные расстройства со стороны тканей, органов или систем органов, способные инициировать и/или поддерживать уменьшение линейной скорости кровотока, рост коагулянтного потенциала крови, острое или хроническое повреждение эндотелиального слоя сосудистых стенок, становят-



ся факторами риска развития послеоперационных ВТЭО. Среди причин расстройств такого рода – возраст старше 40 лет, плановое оперативное вмешательство, постоянная гормонозаместительная терапия (ГЗТ), злокачественные новообразования (ЗНО), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), дыхательная недостаточность (ДН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК), повышенный уровень антикардиолипидных антител (АКЛА) и др. [4–9]. Если при хирургическом лечении используются лапароскопические технологии, то к уже отмеченным факторам риска присоединяются повышенное внутрибрюшное давление (следствие наложения карбокиперитонеума) и положение больного на столе с приподнятым головным концом [10].

В Российской Федерации содержание мероприятий по профилактике послеоперационных ВТЭО регламентировано отраслевым стандартом (ОСТ) «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах», введенным в действие Приказом Министерства здравоохранения № 233 от 09.06.2003. Согласно ОСТ 91500.11.0007-2003, препаратами выбора для антикоагуляционной профилактики послеоперационных ВТЭО являются нефракционированный (высокомолекулярный, стандартный) гепарин натрия (НФГ, или ВМГ, или просто гепарин натрия) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) – дальтепарин натрия (фрагмин), надропарин кальция (фраксипарин) и эноксапарин натрия (клексан) [11].

Низкомолекулярные гепарины представляют собой фрагменты НФГ, для них характерна меньшая, чем у НФГ,

тропность к белкам крови, ее форменным элементам и эндотелиальному слою сосудистой стенки, более продолжительное существование в крови и более высокий уровень корректности при вмешательстве в функционирование системы свертывания крови [12–15]. По данным И. Н. Бокарева и соавт. (2009), на фоне действия НФГ вероятность послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений составляет 7,5%, НМГ – 6,5%, степень риска формирования ВТЭО уменьшается на 76% [16].

**Целью** настоящего исследования стала оценка эффективности эноксапарина натрия при использовании его для профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов урологического профиля.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения (СПб ГБУЗ) «Клиническая больница Святителя Луки» в апреле 2021 г. было выполнено ретроспективное исследование результативности применения эноксапарина натрия у пациентов с различной степенью риска послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. В исследовании участвовали 110 мужчин и 41 женщина в возрасте 22–92 лет ( $M=59,2$ ;  $\sigma=15,6$ ;  $Me=62,5$ ;  $Mo=69,0$ ). Все эти больные в апреле 2021 г. находились на плановом хирургическом лечении в урологическом отделении СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». Критериев исключения не было. Заболевания (МКБ-10), послужившие причиной госпитализации и планового хирургического лечения, применявшиеся методы лечения показаны в *табл. 1*. В зависимости от результатов балльной оценки риска развития ВТЭО у пациентов хирургического профиля

Причины обращения за плановой хирургической помощью

Таблица 1

| Код МКБ-10 | Заболевания                                                                                        | Количество пациентов |      |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|
|            |                                                                                                    | абс.                 | %    |
| C61        | Злокачественное заболевание предстательной железы                                                  | 29                   | 19,2 |
| C62.9      | Злокачественное новообразование яичка неуточненное                                                 | 1                    | 0,7  |
| C64        | Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки                                      | 6                    | 3,9  |
| C66        | Злокачественное новообразование мочеточника                                                        | 1                    | 0,7  |
| C67        | Злокачественное новообразование мочевого пузыря                                                    | 10                   | 6,6  |
| C67.1      | Злокачественное новообразование купола мочевого пузыря                                             | 1                    | 0,7  |
| C67.2      | Злокачественное новообразование боковой стенки мочевого пузыря                                     | 8                    | 5,3  |
| C67.4      | Злокачественное новообразование задней стенки мочевого пузыря                                      | 2                    | 1,3  |
| C67.8      | Злокачественное поражение мочевого пузыря, выходящее за пределы, указан. в C67.0–C67.7 локализаций | 7                    | 4,6  |
| C67.9      | Злокачественное новообразование мочевого пузыря неуточненной части                                 | 11                   | 7,3  |
| C97        | Злокачественное новообразование самостоятельных (первичных) множественных локализаций              | 1                    | 0,7  |
| D30.0      | Доброкачественное новообразование почки                                                            | 1                    | 0,7  |
| D41.4      | Новообразование мочевого пузыря неопределенного характера                                          | 3                    | 1,9  |
| N11.0      | Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом                                     | 1                    | 0,7  |
| N13.3      | Другие и неуточненные гидронефроты                                                                 | 2                    | 1,3  |
| N20.0      | Камни почки                                                                                        | 9                    | 5,9  |
| N20.1      | Камни мочеточника                                                                                  | 37                   | 24,5 |
| N20.2      | Камни почки с камнями мочеточника                                                                  | 3                    | 1,9  |
| N21.0      | Камни в мочевом пузыре                                                                             | 1                    | 0,7  |
| N30        | Цистит                                                                                             | 1                    | 0,7  |
| N30.1      | Интерстициальный цистит                                                                            | 1                    | 0,7  |
| N30.2      | Другой хронический цистит                                                                          | 2                    | 1,3  |
| N32.0      | Обтурация шейки мочевого пузыря                                                                    | 1                    | 0,7  |
| N32.8      | Другие уточненные поражения мочевого пузыря                                                        | 2                    | 1,3  |
| N35.0      | Посттравматическая стриктура уретры                                                                | 1                    | 0,7  |
| N40.0      | Гиперплазия предстательной железы                                                                  | 6                    | 3,9  |
| N43.2      | Другие формы гидроцеле                                                                             | 2                    | 1,3  |
| N99.1      | Послеоперационная стриктура уретры                                                                 | 2                    | 1,3  |
|            | Всего                                                                                              | 151                  | 100  |

по шкале Caprini [17–19] было сформировано шесть исследовательских групп. В группы 1 ( $n=18$ ), 2 ( $n=14$ ) и 3 ( $n=34$ ) включили пациентов с очень низкой (0–1 балл по шкале Caprini), низкой (1–2 балла) и умеренной (3–4 балла) степенью риска ВТЭО. Группы 4 ( $n=63$ ), 5 ( $n=18$ ) и 6 ( $n=4$ ) были составлены из больных с высоким (5–8 баллов), очень высоким (9–11 баллов) и чрезвычайно высоким (12–15 баллов) риском развития ВТЭО соответственно. Характеристика исследовательских групп представлена в табл. 2.

В соответствии с требованиями ОСТ 91500.11.0007-2003 пациентам не старше 45 лет с предполагаемой длительностью вмешательства менее 45 мин и очень низким риском развития ВТЭО (группа 1, 0–1 баллов по шкале Caprini) с целью снижения вероятности послеоперационных ВТЭО после вмешательства и до выписки из стационара предписывалось ношение на нижних конечностях компрессионного трикотажа. У пациентов с более высоким риском ВТЭО (группы 2–6, 2–14 баллов по шкале Caprini), также согласно ОСТ 91500.11.0007-2003, кроме эластической компрессии нижних конечностей использовали алгоритм профилактики прямыми антикоагулянтами, а именно введением 1 раз в сутки под кожу живота 0,4 мл (4000 анти-Ха МЕ) эноксапарина натрия как доступного препарата группы низкомолекулярных гепаринов. Профилактическую гепаринизацию начинали за сутки до операции, после нее продолжали до полной активизации пациента (подъема и активной ходьбы).

Применение эноксапарина натрия считали эффективным в отсутствие состоявшихся тромботических событий в сосудах системы нижней поллой вены (НПВ).

Для выявления состоявшихся послеоперационных ВТЭО проводили ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) системы НПВ до операции, на следующий день после нее и далее не реже 1 раза за 3 сут. послеоперационного пребывания больного в стационаре.

Активность свертывающей системы крови в контексте риска развития ВТЭО изучали путем анализа в динамике времени инициации свертывания (Lag time, мин), пикового количества тромбина в образце (Peak thrombin, нмоль), времени достижения пика тромбина в образце (Time to peak/tt Peak – время, за которое в образце генерируется максимальное количество тромбина, мин) и эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР, нмоль\*мин) – количественных показателей интегральной оценки систем гемостаза, получаемых во время проведения теста генерации тромбина (ТГТ). Образцы крови забирали у пациентов за 24 ч до начала операции, через 1 ч после нее, далее в конце 1-й и 2-й послеоперационных недель, затем перед выпиской. Контрольные измерения показателей проводили в образцах плазмы крови здоровых добровольцев (группа контроля,  $n=30$ ). Для постановки ТГТ использовали автоматизированный анализатор коагуляции Ceveron® alpha TGA и набор реагентов Ceveron® TGA (производитель – «Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH», Австрия).

Характеристика исследовательских групп

Т а б л и ц а 2

| Показатели                                                                | Исследовательские группы (№ п/п) |                              |                               |                                |                               |                               | Все участники   |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|
|                                                                           | 1                                | 2                            | 3                             | 4                              | 5                             | 6                             |                 |
| Число участников (абс. и %*)                                              |                                  |                              |                               |                                |                               |                               |                 |
| Общее                                                                     | 18                               | 14                           | 34                            | 63                             | 18                            | 4                             | 151             |
| Мужчины                                                                   | 11<br>61,1%                      | 9<br>64,3%                   | 26<br>76,5%                   | 48<br>76,2%                    | 14<br>77,8%                   | 2<br>50%                      | 110<br>72,8%    |
| Женщины                                                                   | 7<br>38,9%                       | 5<br>35,7%                   | 8<br>23,5%                    | 15<br>23,8%                    | 4<br>22,2%                    | 2<br>50%                      | 41<br>27,2%     |
| Возраст (прожитые годы)                                                   |                                  |                              |                               |                                |                               |                               |                 |
| M±σ                                                                       | 29,83<br>±6,80                   | 44,00 <sup>1</sup><br>±11,79 | 54,79 <sup>12</sup><br>±12,48 | 66,92 <sup>1-3</sup><br>±10,18 | 72,63 <sup>1-4</sup><br>±6,94 | 74,50 <sup>1-4</sup><br>±5,80 | 58,62<br>±16,80 |
| Me                                                                        | 30                               | 42,50                        | 58                            | 68                             | 72                            | 74,50                         | 62              |
| Min                                                                       | 19                               | 28                           | 25                            | 37                             | 58                            | 69                            | 19              |
| Max                                                                       | 39                               | 60                           | 77                            | 92                             | 82                            | 80                            | 92              |
| Абсолютная и относительная численность малых и больших операций в группах |                                  |                              |                               |                                |                               |                               |                 |
| Малые операции $t \leq 45$ мин                                            | 18<br>100,0%                     | 13<br>92,9%                  | 29<br>85,3%                   | 41<br>65,1%                    | 10<br>55,6%                   | 3<br>75,0%                    | 114<br>75,5%    |
| Большие операции, $t > 45$ мин                                            | 0                                | 1<br>7,1%                    | 5<br>14,7%                    | 22<br>34,9%                    | 8<br>44,4%                    | 1<br>25,0%                    | 37<br>24,5%     |
| Средняя балльная оценка по шкале Caprini в группах                        |                                  |                              |                               |                                |                               |                               |                 |
| M                                                                         | 1,00                             | 2,00 <sup>1</sup>            | 3,41 <sup>1,2</sup>           | 6,24 <sup>1-3</sup>            | 9,44 <sup>1-4</sup>           | 11,00 <sup>1-5</sup>          | 13,11           |
| ±σ                                                                        | ±0,00                            | ±0,00                        | ±0,50                         | ±1,06                          | ±0,51                         | ±1,41                         | ±2,87           |
| Me                                                                        | 1                                | 2                            | 3                             | 6                              | 9                             | 11                            | 13              |
| Min                                                                       | 1                                | 2                            | 3                             | 5                              | 9                             | 11                            | 12              |
| Max                                                                       | 1                                | 2                            | 4                             | 8                              | 10                            | 14                            | 14              |
| Среднее число послеоперационных койко-дней                                |                                  |                              |                               |                                |                               |                               |                 |
| M±3,90                                                                    | 7,72                             | 7,86*                        | 7,62*                         | 9,35*                          | 9,56*                         | 7,25*                         | 8,60            |
| ±σ                                                                        | ±3,14                            | ±3,70                        | ±4,24                         | ±3,68                          | ±3,90                         | ±4,65                         | ±3,84           |
| Me                                                                        | 7,5                              | 7                            | 7,5                           | 9                              | 9                             | 8                             | 8               |
| Min                                                                       | 2                                | 3                            | 1                             | 1                              | 4                             | 1                             | 1               |
| Max                                                                       | 14                               | 14                           | 20                            | 23                             | 17                            | 12                            | 23              |

где:  $t$  – время операции; \* – в каждой группе за 100% принимали общее число мужчин и женщин; <sup>1</sup> – для критериев «Возраст» и «Средняя балльная оценка по шкале Caprini» статистически значимая разница между значениями показателей в группе 1 и в группах 2–6; <sup>2</sup> – между результатами измерений в группе 2 и в группах 3–6; <sup>3-6</sup> – между результатами измерений в группах 3–6 соответственно и в группах сравнения; # – отсутствие статистически значимых различий между группам.

## Факторы риска послеоперационных ВТЭО у больных группы 1

Риск развития послеоперационных ВТЭО у пациентов из группы 1

| Факторы риска                                                                             | Степень риска по шкале Caprini (баллы) | Количество пациентов |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|---------|
|                                                                                           |                                        | абс.                 | отн. %* |
| Планируемые хирургические вмешательства, выполненные пациентам, их продолжительность, мин |                                        |                      |         |
| Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ), 40–45 мин                                            | 1                                      | 4                    | 22,2    |
| Контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) с литоэкстракцией (ЛТЭ), 20–44 мин                   | 1                                      | 5                    | 27,8    |
| КУЛТ с ЛТЭ и установкой стента мочеочника (СМ), 20–45 мин                                 | 1                                      | 2                    | 11,1    |
| Трансуретральная эндоскопическая уретеролитотрипсия и установка/удаление СМ, 17–40 мин    | 1                                      | 2                    | 11,1    |
| ТУР стенки мочевого пузыря (МП), 10–45 мин                                                | 1                                      | 3                    | 16,7    |
| Цистоскопия с трансуретральной электрокоагуляцией стенки МП, 15–40 мин                    | 1                                      | 2                    | 11,1    |

где: \* – за 100% принимали общее число пациентов группы 1.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы «IBM® SPSS® Statistics» (версия 23 русскоязычная) и программы «Microsoft® Excel® 2010».

**Результаты.** Согласно данным ультразвукового сканирования сосудов системы нижней полой вены, у всех участников исследования ультразвуковые признаки тромботических осложнений в венозных сосудах системы НВП отсутствовали.

В группе 1 (очень низкий риск ВТЭО, 0–1 балл по шкале Caprini,  $n=18$ ) при определении степени риска развития послеоперационных венозных тромбозмембральных осложнений у всех пациентов регистрировался только один фактор риска – «малая» операция, проведенная в рамках планового хирургического лечения и длившаяся не более 45 мин (показано в табл. 3).

Данные о послеоперационных изменениях показателей ТГТ у мужчин и женщин группы 1 представлены в табл. 4. Как видно из этой таблицы, на всех этапах периода наблюдения значения рассматриваемых показателей ТГТ статистически значимо не отличались от контрольных величин и результатов измерений до операции.

В группе 2 (низкий уровень риска ВТЭО, 1–2 балла по шкале Caprini,  $n=14$ ), как показано в табл. 5, факторами риска ВТЭО послужили возраст старше 40 лет, продолжи-

тельная гормон-заместительная терапия (ГЗТ) и операция сама по себе.

Как представлено в табл. 6, у мужчин и женщин группы 2 регистрировались следующие отклонения от физиологически оптимальных результатов ТГТ: 1) статистически значимое повышение Peak thrombin перед операцией на 5,3% до  $292,69 \pm 12,38$  нМоль, через 1 ч и через 1 нед. после вмешательства – до  $298,54 \pm 12,63$  и  $328,94 \pm 13,94$  нМоль соответственно; 2) статистически незначимое уменьшение ttPeak через 1 ч после операции на 3,9%; 3) увеличенный уровень ЕТР на 13,3% до  $1984,26 \pm 74,66$  нМоль\*мин ( $p < 0,05$ ) перед вмешательством и до  $2222,22 \pm 83,62$  нМоль\*мин через 1 нед. после него ( $p < 0,05$ ).

Риск развития ВТЭО у больных группы 3 (умеренный уровень риска ВТЭО, 3–4 балла по шкале Caprini,  $n=34$ ) был связан с возрастом старше 40 лет (88,2%), ГЗТ (38,2%), хронической сердечной недостаточностью (ХСН, 26,5%), злокачественными новообразованиями (ЗНО, 26,5%), ожирением (5,9%). Факторами риска стали также хирургические вмешательства как таковые: «малые» (длительностью не более 45 мин) или «большие» (более 45 мин) (табл. 7).

У пациентов группы 3 с умеренным риском ВТЭО, как видно из табл. 8, во-первых, были выявлены статистически значимо повышенные уровни Peak thrombin перед операцией, через 1 ч и через 1 нед. после нее, а также в конце

Т а б л и ц а 4

## Результаты измерений показателей ТГТ у пациентов из группы 1 с очень низким риском развития послеоперационных ВТЭО

| Показатели           | Контрольные данные | Этапы мониторинга (по отношению к выполненному вмешательству) |           |              |              |                |
|----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|-----------|--------------|--------------|----------------|
|                      |                    | до операции                                                   | через 1 ч | через 1 нед. | через 2 нед. | перед выпиской |
| Lag time, мин        |                    |                                                               |           |              |              |                |
| Среднее              | 2,41               | 2,20*                                                         | 2,38*     | 2,35*        | 2,31*        | 2,23*          |
| Ст. ошибка           | 0,06               | 0,09                                                          | 0,09      | 0,09         | 0,09         | 0,08           |
| Peak thrombin, нМоль |                    |                                                               |           |              |              |                |
| Среднее              | 277,15             | 283,52*                                                       | 282,12*   | 279,77*      | 283,37*      | 278,88*        |
| Ст. ошибка           | 9,48               | 11,37                                                         | 9,09      | 9,37         | 11,37        | 12,32          |
| ttPeak, мин          |                    |                                                               |           |              |              |                |
| Среднее              | 4,89               | 4,87*                                                         | 4,87*     | 4,82*        | 4,84*        | 4,82*          |
| Ст. ошибка           | 0,13               | 0,28                                                          | 0,24      | 0,23         | 0,16         | 0,14           |
| ЕТР, нМоль*мин       |                    |                                                               |           |              |              |                |
| Среднее              | 1719,85            | 1723,24*                                                      | 1718,03*  | 1724,54*     | 1726,21*     | 1721,79*       |
| Ст. ошибка           | 48,12              | 66,44                                                         | 66,22     | 66,55        | 66,62        | 66,49          |

где: \* – отсутствие статистически значимых различий между показателями ТГТ у здоровых добровольцев и пациентов-участников группы 1 на различных этапах мониторинга.



## Факторы риска послеоперационных ВТЭО у больных группы 2

Риск развития послеоперационных ВТЭО у пациентов из группы 2

| Факторы риска                                                                             | Степень риска по шкале Caprini (баллы) | Количество пациентов |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|---------|
|                                                                                           |                                        | абс.                 | отн. %* |
| Возраст – 41–60 лет                                                                       | 1                                      | 11                   | 78,6    |
| Продолжительная гормонзаместительная терапия                                              | 1                                      | 3                    | 21,4    |
| Плановые хирургические вмешательства, выполненные пациентам, их продолжительность, мин    |                                        |                      |         |
| Контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) с литоэкстракцией (ЛТЭ), 20–44 мин                   | 1                                      | 4                    | 28,6    |
| КУЛТ с ЛТЭ и установкой стента мочеочника (СМ), 20–45 мин                                 | 1                                      | 2                    | 14,3    |
| Трансуретральная эндоскопическая уретеролитотрипсия и установка/удаление СМ, 17–45 мин    | 1                                      | 4                    | 28,6    |
| Ретроградная контактная нефролитотрипсия с использованием гибкого уретероскопа, 15–45 мин | 1                                      | 1                    | 7,2     |
| Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ), 40–50 мин                                            | 1                                      | 1                    | 7,2     |
| Удаление стента мочеочника, 10–20 мин                                                     | 1                                      | 1                    | 7,2     |
| Лапароскопическая резекция нижнего отдела правой почки, 90–210 мин                        | 2                                      | 1                    | 7,2     |

наблюдения до  $328,36 \pm 11,11$  нМоль\*Мин (на 15,6% против контрольного значения), до  $344,78 \pm 11,67$  нМоль\*Мин, до  $399,85 \pm 13,54$  нМоль\*Мин и до  $336,65 \pm 11,62$  нМоль\*Мин соответственно; во-вторых, отмечено статистически значимое снижение ttPeak через 1 ч после операции и далее, в конце 1-й, 2-й и 3-й недель до  $4,20 \pm 0,10$  мин (на 14,1 и на 12,9% по отношению к контрольному и дооперационному уровням) и до  $4,68 \pm 0,10$ – $4,70 \pm 0,11$  мин соответственно; в-третьих, выявлено увеличение ЕТР перед вмешательством и до конца периода наблюдения на  $20,7$ – $26,9\%$  ( $p < 0,05$ ) с максимальным значением показателя в конце 1-й послеоперационной недели.

Факторами, способствующими развитию послеоперационных ВТЭО в группе 4 (высокий уровень риска ВТЭО, 5–8 баллов по шкале Caprini,  $n=34$ ), стали возраст старше 40 лет (98,4% пациентов), ГЗТ (17,5%), ХСН (54,0%), дыхательная недостаточность (ДН, 1,6%), хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ, 1,6%), (ЗНО, 84,1%), варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК, 4,8%), ожирение (9,5%), воспалительные заболевания толстой кишки (ВЗТК, 3,2%), повышенный уровень антител к кардиоли-

пину (1,6%), а также проведенные урологические операции (табл. 9), как «большие», так и «малые».

Как показано в табл. 10, у больных группы 4 с высоким риском развития ВТЭО наблюдали: 1) через 1 ч после операции снижение Lag time на 12,6% до  $2,02 \pm 0,06$  мин ( $p < 0,05$ ); 2) повышение уровня Peak thrombin на 23,3% до  $361,22 \pm 8,37$  нМоль перед вмешательством, до  $392,84 \pm 9,19$  нМоль ( $p < 0,05$ ) через 1 ч после него, до  $474,98 \pm 11,17$  нМоль ( $p < 0,05$ ) спустя еще 7 сут., до  $394,38 \pm 9,28$  нМоль ( $p < 0,05$ ) перед выпиской; 3) уменьшение ttPeak через 1 ч после операции на 13,7% до  $4,15 \pm 0,07$  мин и дальнейший рост показателя до  $4,66 \pm 0,06$  мин в конце наблюдения; 4) увеличенные уровни ЕТР перед вмешательством (на 17,7% до  $2091,92 \pm 41,98$  нМоль\*Мин,  $p < 0,05$ ), через 1 ч и через 1 нед. после него (на 15,3% до  $2468,59 \pm 47,23$  нМоль\*Мин;  $p < 0,05$ ), а также при завершающем определении ( $2318,25 \pm 65,51$  нМоль\*Мин;  $p < 0,05$ ).

У мужчин и женщин группы 5 (очень высокий уровень риска ВТЭО, 9–11 баллов по шкале Caprini,  $n=18$ ) факторами риска ВТЭО (представлены в табл. 11) стали возраст старше 55 лет (100% больных), ХСН (72,2%), ХОБЛ

Т а б л и ц а 6

## Результаты измерений показателей ТГТ у пациентов из группы 2 с низким риском развития послеоперационных ВТЭО

| Показатели           | Контрольные<br>данные | Этапы мониторинга (по отношению к выполненному вмешательству) |                      |                        |                        |                         |
|----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
|                      |                       | до операции                                                   | через 1 ч            | через 1 нед.           | через 2 нед.           | перед выпиской          |
| Lag time, мин.       |                       |                                                               |                      |                        |                        |                         |
| Среднее              | 2,41                  | 2,24*                                                         | 2,26*                | 2,35*                  | 2,20*                  | 2,15*                   |
| Ст. ошибка           | 0,06                  | 0,98                                                          | 0,07                 | 0,08                   | 0,10                   | 0,10                    |
| Peak thrombin, нМоль |                       |                                                               |                      |                        |                        |                         |
| Среднее              | 277,15                | 292,69 <sup>1</sup>                                           | 298,54 <sup>1</sup>  | 328,94 <sup>1,2</sup>  | 292,79 <sup>1,3</sup>  | 289,65 <sup>1,3,4</sup> |
| Ст. ошибка           | 9,48                  | 12,38                                                         | 12,63                | 13,94                  | 12,16                  | 10,59                   |
| ttPeak, мин          |                       |                                                               |                      |                        |                        |                         |
| Среднее              | 4,89                  | 4,87*                                                         | 4,68*                | 4,78*                  | 4,79*                  | 4,78*                   |
| Ст. ошибка           | 0,13                  | 0,23                                                          | 0,21                 | 0,20                   | 0,21                   | 0,21                    |
| ETP, нМоль*мин       |                       |                                                               |                      |                        |                        |                         |
| Среднее              | 1719,85               | 1984,26 <sup>1</sup>                                          | 1965,79 <sup>1</sup> | 2222,37 <sup>1,2</sup> | 2133,34 <sup>1,4</sup> | 1990,05 <sup>1,3</sup>  |
| Ст. ошибка           | 48,12                 | 74,66                                                         | 79,28                | 83,62                  | 80,68                  | 75,26                   |

где: \* – отсутствие статистически значимых различий между показателями ТГТ у здоровых добровольцев и у пациентов группы 2 на различных этапах мониторинга; <sup>1,2</sup> – наличие статистически значимых различий между результатами определений: <sup>1</sup> – у здоровых добровольцев и пациентов-участников, <sup>2</sup> – до операции и на последующих этапах периода наблюдения, <sup>3,4</sup> – через 1 ч, 1 нед. и 2 нед. после вмешательства и на дальнейших этапах мониторинга

## Факторы риска послеоперационных ВТЭО у больных группы 3

Риск развития послеоперационных ВТЭО у пациентов группы 3

| Факторы риска                                                                                     | Степень риска по шкале Caprini (баллы) | Количество пациентов |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|----------|
|                                                                                                   |                                        | абс.                 | отн. %*, |
| Возраст – 41–60 лет                                                                               | 1                                      | 21                   | 61,8     |
| Продолжительная гормонзаместительная терапия                                                      | 1                                      | 13                   | 38,2     |
| Хроническая сердечная недостаточность                                                             | 1                                      | 9                    | 26,5     |
| Ожирение                                                                                          | 1                                      | 2                    | 5,9      |
| Возраст – 61–92 года                                                                              | 2                                      | 9                    | 26,5     |
| Злокачественные новообразования                                                                   | 2                                      | 9                    | 26,5     |
| Плановые хирургические вмешательства, выполненные пациентам, их продолжительность, мин            |                                        |                      |          |
| КУЛТ с ЛТЭ и установкой стента мочеочечника (СМ), 20–45 мин                                       | 1                                      | 10                   | 29,4     |
| Перкутанная нефролитотрипсия, 40–50 мин                                                           | 1                                      | 1                    | 2,9      |
| Трансуретральная эндоскопическая уретеролитотрипсия с ЛТЭ и установкой СМ, 17–45 мин              | 1                                      | 5                    | 14,7     |
| Трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря (МП), 10–45 мин                                   | 1                                      | 6                    | 17,7     |
| Уретероскопия, 20–45 мин                                                                          | 1                                      | 1                    | 2,9      |
| Орхификулоэктомия, 20–45 мин                                                                      | 1                                      | 1                    | 2,9      |
| Электрокоагуляция лейкоплакии МП, 20–45 мин                                                       | 1                                      | 1                    | 2,9      |
| Лазерная абляция ДППЖ, 20–45 мин                                                                  | 1                                      | 1                    | 2,9      |
| КУЛТ в комплексе с ПНЛТ, 55–120 мин                                                               | 2                                      | 1                    | 2,9      |
| Цистоскопия и ТУР МП, 35–90 мин                                                                   | 2                                      | 1                    | 2,9      |
| Цистоскопия и цистолитотрипсия, 35–90 мин                                                         | 2                                      | 1                    | 2,9      |
| Ретроградная пиелолитотрипсия с использованием гибкого уретероскопа и лазерной энергии, 40–90 мин | 2                                      | 1                    | 2,9      |
| Трансуретральная гелиевая лазерная энуклеация ДППЖ, 70–150 мин                                    | 2                                      | 2                    | 5,9      |
| Лапароскопическая резекция почки, 90–210 мин                                                      | 2                                      | 1                    | 2,9      |
| Сфинктеропластика уретры аутомускульным лоскутом тонкой мышцы бедра, 50–90 мин                    | 2                                      | 1                    | 2,9      |

(27,8%), ЗНО (88,9%), ВБНК (27,8%), ВЗТК (11,1%), ожирение ( $n=7$ ; 38,9%), наличие в личном анамнезе тромбоза или ВТЭО ( $n=6$ ; 33,3%), а также «малые» и «большие» оперативные пособия, выполненные участникам исследования.

Как видно из табл. 12, в условиях очень высокого риска развития послеоперационных ВТЭО (группа 5) показатель Lag time до операции равнялся  $2,22 \pm 0,07$  мин (на 7,9% меньше,

чем в группе контроля,  $p < 0,05$ ), спустя 1 ч после вмешательства снизился до  $1,86 \pm 0,03$  мин ( $p < 0,05$ ), в конце 1 нед. был полностью восстановлен; Peak thrombin был статистически значимо повышен перед оперативным лечением, через 1 ч после него, спустя еще 1 нед. и перед выпиской до  $367,35 \pm 12,45$ , до  $404,05 \pm 13,68$  нМоль соответственно; величина ttPeak через 1 ч после вмешательства уменьшилась на 14,6% до  $4,09 \pm 0,15$  мин ( $p < 0,05$ ), в конце 1 нед. поднялась до

## Результаты измерений показателей ТГТ у пациентов группы 3 с умеренным риском развития послеоперационных ВТЭО

| Показатели           | Контрольные<br>данные | Этапы мониторинга (по отношению к выполненному вмешательству) |                        |                        |                        |                        |
|----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                      |                       | до операции                                                   | через 1 ч              | через 1 нед.           | через 2 нед.           | перед выпиской         |
| Lag time, минуты     |                       |                                                               |                        |                        |                        |                        |
| Среднее              | 2,41                  | 2,34#                                                         | 2,35#                  | 2,35#                  | 2,39#                  | 2,36#                  |
| Ст. ошибка           | 0,06                  | 0,07                                                          | 0,07                   | 0,06                   | 0,05                   | 0,07                   |
| Peak thrombin, нМоль |                       |                                                               |                        |                        |                        |                        |
| Среднее              | 277,15                | 328,36 <sup>1</sup>                                           | 344,78 <sup>1, 2</sup> | 399,85 <sup>1-3</sup>  | 366,65 <sup>1-4</sup>  | 336,65 <sup>1-5</sup>  |
| Ст. ошибка           | 9,48                  | 11,11                                                         | 11,67                  | 13,54                  | 12,41                  | 11,62                  |
| ttPeak, мин          |                       |                                                               |                        |                        |                        |                        |
| Среднее              | 4,89                  | 4,82#                                                         | 4,20 <sup>1, 2</sup>   | 4,68 <sup>1-3</sup>    | 4,70 <sup>1-3</sup>    | 4,68 <sup>1-3</sup>    |
| Ст. ошибка           | 0,13                  | 0,12                                                          | 0,10                   | 0,11                   | 0,11                   | 0,10                   |
| ETP, нМоль*мин       |                       |                                                               |                        |                        |                        |                        |
| Среднее              | 1719,85               | 2081,47 <sup>1</sup>                                          | 2075,37 <sup>1</sup>   | 2353,18 <sup>1-3</sup> | 2247,99 <sup>1-4</sup> | 2167,68 <sup>1-5</sup> |
| Ст. ошибка           | 48,12                 | 55,17                                                         | 54,97                  | 62,56                  | 59,59                  | 58,03                  |

где: # – отсутствие статистически значимых различий между показателями ТГТ у здоровых добровольцев и пациентов группы 3 на различных этапах мониторинга; <sup>1,5</sup> – наличие статистически значимых различий между результатами определений: <sup>1</sup> – у здоровых добровольцев и пациентов-участников, <sup>2</sup> – до операции и на последующих этапах периода наблюдения, <sup>3,5</sup> – через 1 ч, 1 нед. и 2 нед. после вмешательства соответственно и на дальнейших этапах мониторинга.

## Факторы риска послеоперационных ВТЭО у больных группы 4

Риск развития послеоперационных ВТЭО у пациентов группы 4

| Факторы риска                                                                                                         | Степень риска по шкале Caprini (баллы) | Количество пациентов |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|---------|
|                                                                                                                       |                                        | абс.                 | отн. %* |
| Возраст – 41–60 лет                                                                                                   | 1                                      | 37                   | 58,7    |
| Продолжительная гормонзаместительная терапия                                                                          | 1                                      | 11                   | 17,5    |
| Хроническая сердечная недостаточность                                                                                 | 1                                      | 35                   | 55,6    |
| Дыхательная недостаточность                                                                                           | 1                                      | 1                    | 1,6     |
| Хроническая обструктивная болезнь легких                                                                              | 1                                      | 1                    | 1,6     |
| Варикозная болезнь нижних конечностей                                                                                 | 1                                      | 3                    | 4,8     |
| Воспалительные заболевания толстой кишки                                                                              | 1                                      | 2                    | 3,2     |
| Ожирение                                                                                                              | 1                                      | 6                    | 9,5     |
| Возраст – 61–92 года                                                                                                  | 2                                      | 25                   | 39,1    |
| Злокачественные новообразования                                                                                       | 2                                      | 53                   | 84,1    |
| Повышенный уровень антител к кардиолипину                                                                             | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Плановые хирургические вмешательства, выполненные пациентам, мин                                                      |                                        |                      |         |
| Трансуретральная резекция мочевого пузыря, 10–45 мин                                                                  | 1                                      | 24                   | 38,1    |
| Трансуретральная резекция устья мочеточника, 10–45 мин                                                                | 1                                      | 1                    | 1,6     |
| Ревизия и дренирование мошонки, 20–50 мин                                                                             | 1                                      | 1                    | 1,6     |
| Перкутанная нефролитотрипсия, 40–50 мин                                                                               | 1                                      | 3                    | 4,8     |
| Контактная уретеролитотрипсия, 20–60 мин                                                                              | 1                                      | 3                    | 4,8     |
| Удаление стента мочеточника и уретеролитотрипсия, 17–60 мин                                                           | 1                                      | 1                    | 1,6     |
| Иссечение послеоперационного рубца, 10–45 мин                                                                         | 1                                      | 1                    | 1,6     |
| Цистоскопия, 10–45 мин                                                                                                | 1                                      | 2                    | 3,2     |
| Трансуретральная эндоскопическая уретеролитотрипсия и ЛТЭ                                                             | 1                                      | 1                    | 1,6     |
| Цистолитотрипсия, 20–45 мин                                                                                           | 1                                      | 1                    | 1,6     |
| Лапароскопическая резекция почки, 90–210 мин                                                                          | 2                                      | 3                    | 4,8     |
| Лапароскопическая нефрэктомия, 90–210 мин                                                                             | 2                                      | 2                    | 3,2     |
| Радикальная простатэктомия, 45–130 мин                                                                                | 2                                      | 7                    | 11,1    |
| Трансуретральная энуклеация аденоматозных тканей ПЖ                                                                   | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Трансуретральная лазерная вапоризация аденоматозных тканей ПЖ, 40–110 мин                                             | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Трансуретральная тулиевая лазерная энуклеация ДГПЖ, 70–150 мин                                                        | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Трансуретральная тулиевая лазерная энуклеация ДГПЖ и Трансуретральная резекция мочевого пузыря, 80–200 мин            | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Трансуретральная тулиевая лазерная цистолитотрипсия, 80–120 мин                                                       | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Билатеральная орхэктомия и Трансуретральная резекция мочевого пузыря, 70–110 мин                                      | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Эндоуретеротомия с использованием лазерной энергии и трансуретральная гольмиевая лазерная энуклеация ДГПЖ, 90–210 мин | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Ретроградная пиелолитотрипсия, 40–90 мин                                                                              | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Трансуретральная резекция ПЖ, 40–130 мин                                                                              | 2                                      | 3                    | 4,8     |
| Эндоскопич. рассечение холодным ножом уретро-пузырного сегмента, 45–80 мин                                            | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| ТУЭБ, 80–120 мин                                                                                                      | 2                                      | 1                    | 1,6     |
| Чрескожная нефростомия, 80–120 мин                                                                                    | 2                                      | 1                    | 1,6     |

Таблица 10

## Результаты измерений показателей ТГТ у пациентов группы 4 с высоким риском развития послеоперационных ВТЭО

| Показатели           | Контрольные<br>данные | Этапы мониторинга (по отношению к выполненному вмешательству) |                       |                        |                         |                           |
|----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                      |                       | до операции                                                   | через 1 ч             | через 1 нед.           | через 2 нед.            | перед выпиской            |
| Lag time, мин        |                       |                                                               |                       |                        |                         |                           |
| Среднее              | 2,41                  | 2,22 <sup>a</sup>                                             | 2,02 <sup>1,2</sup>   | 2,48 <sup>1-3</sup>    | 2,22 <sup>1,3,4</sup>   | 2,25 <sup>1,3,4</sup>     |
| Ст. ошибка           | 0,06                  | 0,06                                                          | 0,03                  | 0,04                   | 0,04                    | 0,04                      |
| Peak thrombin, нМоль |                       |                                                               |                       |                        |                         |                           |
| Среднее              | 277,15                | 361,22 <sup>1</sup>                                           | 392,84 <sup>1,2</sup> | 474,98 <sup>1-3</sup>  | 416,58 <sup>1,2,4</sup> | 394,39 <sup>1,2,4,5</sup> |
| Ст. ошибка           | 9,48                  | 8,37                                                          | 9,19                  | 11,17                  | 9,79                    | 9,28                      |
| ttPeak, мин          |                       |                                                               |                       |                        |                         |                           |
| Среднее              | 4,89                  | 4,81 <sup>a</sup>                                             | 4,15 <sup>1,2</sup>   | 4,66 <sup>1-3</sup>    | 4,69 <sup>1-3</sup>     | 4,65 <sup>1-3</sup>       |
| Ст. ошибка           | 0,13                  | 0,09                                                          | 0,07                  | 0,08                   | 0,08                    | 0,07                      |
| ETP, нМоль*мин       |                       |                                                               |                       |                        |                         |                           |
| Среднее              | 1719,85               | 2091,92 <sup>1</sup>                                          | 2090,86 <sup>1</sup>  | 2468,59 <sup>1-3</sup> | 2387,49 <sup>1-3</sup>  | 2318,25 <sup>1-3</sup>    |
| Ст. ошибка           | 48,12                 | 41,98                                                         | 40,25                 | 47,23                  | 46,30                   | 64,51                     |

где: <sup>a</sup> – отсутствие статистически значимых различий между показателями ТГТ у здоровых добровольцев и у пациентов группы 4 на различных этапах мониторинга; <sup>1-5</sup> – наличие статистически значимых различий между результатами определений: <sup>1</sup> – у здоровых добровольцев и пациентов-участников, <sup>2</sup> – до операции и на последующих этапах периода наблюдения, <sup>3-5</sup> – через 1 ч, 1 нед. и 2 нед. после вмешательства соответственно и на дальнейших этапах мониторинга.



## Факторы риска послеоперационных ВТЭО у больных группы 5

| Риск развития послеоперационных ВТЭО у пациентов группы 5                                                                       |                                        |                      |                       |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|-----------------------|--|
| Факторы риска                                                                                                                   | Степень риска по шкале Caprini (баллы) | Количество пациентов |                       |  |
|                                                                                                                                 |                                        | абс.                 | отн. <sup>*</sup> , % |  |
| Возраст – 41–60 лет                                                                                                             | 1                                      | 3                    | 16,7                  |  |
| Хроническая сердечная недостаточность                                                                                           | 1                                      | 13                   | 72,2                  |  |
| Хроническая обструктивная болезнь легких                                                                                        | 1                                      | 5                    | 27,8                  |  |
| Варикозная болезнь нижних конечностей                                                                                           | 1                                      | 5                    | 27,8                  |  |
| Ожирение                                                                                                                        | 1                                      | 7                    | 38,9                  |  |
| Возраст – 61–75 лет                                                                                                             | 2                                      | 10                   | 55,6                  |  |
| Злокачественные новообразования                                                                                                 | 2                                      | 16                   | 88,9                  |  |
| Возраст старше 75 лет                                                                                                           | 3                                      | 5                    | 27,8                  |  |
| Наличие в личном анамнезе тромбоза или ВТЭО                                                                                     | 3                                      | 3                    | 33,3                  |  |
| Плановые хирургические вмешательства, выполненные пациентам, их продолжительность, мин                                          |                                        |                      |                       |  |
| Трансуретральная резекция мочевого пузыря, 10–45 мин                                                                            | 1                                      | 5                    | 27,8                  |  |
| Резекция левой половины мошонки, 20–40 мин                                                                                      | 1                                      | 1                    | 5,6                   |  |
| Орхэктомия, 20–45 мин                                                                                                           | 1                                      | 2                    | 11,1                  |  |
| Удаление стента мочеточника, трансуретральная эндоскопическая уретеролитотрипсия и ЛТЭ, установка стента мочеточника, 20–45 мин | 1                                      | 1                    | 5,6                   |  |
| Трансуретральная резекция ПЖ, 40–130 мин                                                                                        | 2                                      | 2                    | 11,1                  |  |
| Трансуретральная резекция ПЖ в сочетании с трансуретральной резекцией мочевого пузыря, 50–180 мин                               | 2                                      | 1                    | 5,6                   |  |
| Лапароскопическая радикальная простатэктомия с нейросбережением, 45–130 мин                                                     | 2                                      | 2                    | 11,1                  |  |
| Трансуретральная тулиевая лазерная энуклеация ДППЖ, 70–150 мин                                                                  | 2                                      | 2                    | 11,1                  |  |
| Уретероскопия в комплексе с нефроуретероэктомией и резекцией стенки мочевого пузыря, 90–210 мин                                 | 2                                      | 1                    | 5,6                   |  |
| Трансуретральная энуклеация аденоматозных тканей ПЖ, 40–110 мин                                                                 | 2                                      | 1                    | 5,6                   |  |

4,60±0,16 мин ( $p<0,05$ ) и затем оставалась на этом уровне до конца наблюдения; показатель ЕТР был существенно и статистически значимо увеличен как перед вмешательством, так и после него.

Факторами риска ВТЭО в группе 6 (чрезвычайно высокий уровень риска ВТЭО, 12–15 баллов по шкале Caprini,  $n=4$ ) послужили возраст старше 68 лет (100% участников),

ХСН (25,0%), ДН (25,0%), наличие ЗНО (50,0%), ожирение ( $n=2$ , 50,0%), ВБНК ( $n=1$ , 25,0%), ГЗТ (25,0%), недавние события, случившиеся за последний месяц: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК, 25,0%) и эндопротезирование тазобедренного сустава (75,0%), а также проводимые хирургические вмешательства, (отображено в табл. 13).

## Результаты измерений показателей ТГТ у пациентов группы 5 с очень высоким риском развития послеоперационных ВТЭО

| Показатели           | Контрольные данные | Этапы мониторинга (по отношению к выполненному вмешательству) |                       |                        |                        |                           |
|----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
|                      |                    | до операции                                                   | через 1 ч             | через 1 нед.           | через 2 нед.           | перед выпиской            |
| Lag time, мин        |                    |                                                               |                       |                        |                        |                           |
| Среднее              | 2,41               | 2,22 <sup>*</sup>                                             | 1,86 <sup>1,2</sup>   | 2,46                   | 2,25                   | 2,23                      |
| Ст. ошибка           | 0,06               | 0,07                                                          | 0,03                  | 0,62                   | 0,06                   | 0,06                      |
| Peak thrombin, нМоль |                    |                                                               |                       |                        |                        |                           |
| Среднее              | 277,15             | 367,35 <sup>1</sup>                                           | 404,05 <sup>1,2</sup> | 493,22 <sup>1,3</sup>  | 432,60 <sup>1,4</sup>  | 413,30 <sup>1,2,4,5</sup> |
| Ст. ошибка           | 9,48               | 12,45                                                         | 13,68                 | 16,73                  | 14,65                  | 13,99                     |
| ttPeak, мин          |                    |                                                               |                       |                        |                        |                           |
| Среднее              | 4,89               | 4,79 <sup>*</sup>                                             | 4,09 <sup>1,2</sup>   | 4,60 <sup>3</sup>      | 4,63 <sup>3</sup>      | 4,61 <sup>3</sup>         |
| Ст. ошибка           | 0,13               | 0,16                                                          | 0,14                  | 0,16                   | 0,14                   | 0,12                      |
| ЕТР, нМоль*мин       |                    |                                                               |                       |                        |                        |                           |
| Среднее              | 1719,85            | 2146,57 <sup>1</sup>                                          | 2140,79 <sup>1</sup>  | 2535,23 <sup>1,3</sup> | 2462,12 <sup>1,3</sup> | 2382,62 <sup>1,3</sup>    |
| Ст. ошибка           | 48,12              | 67,32                                                         | 67,14                 | 79,50                  | 77,21                  | 74,55                     |

где: <sup>\*</sup> – отсутствие статистически значимых различий между показателями ТГТ у здоровых добровольцев и пациентов группы 4 на различных этапах мониторинга; <sup>1,4</sup> – наличие статистически значимых различий между результатами определений: <sup>1</sup> – у здоровых добровольцев и пациентов-участников, <sup>2</sup> – до операции и на последующих этапах периода наблюдения, <sup>3,5</sup> – через 1 ч, 1 нед. и 2 нед. после вмешательства соответственно и на дальнейших этапах мониторинга.

## Факторы риска послеоперационных ВТЭО у больных группы 6

Риск развития послеоперационных ВТЭО у пациентов группы 6

| Факторы риска                                                                                   | Степень риска по шкале Caprini (баллы) | Количество пациентов |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|---------|
|                                                                                                 |                                        | абс.                 | отн. %* |
| Хроническая сердечная недостаточность                                                           | 1                                      | 1                    | 25,0    |
| Дыхательная недостаточность                                                                     | 1                                      | 1                    | 25,0    |
| Варикозная болезнь нижних конечностей                                                           | 1                                      | 2                    | 50,0    |
| Ожирение                                                                                        | 1                                      | 2                    | 50,0    |
| Продолжительная гормонзаместительная терапия                                                    | 1                                      | 1                    | 25,0    |
| Возраст — 68–74 лет                                                                             | 2                                      | 2                    | 50,0    |
| Злокачественные новообразования                                                                 | 2                                      | 2                    | 50,0    |
| Возраст — 75–80 лет                                                                             | 3                                      | 2                    | 50,0    |
| Наличие в личном анамнезе тромбоза или ВТЭО                                                     | 3                                      |                      |         |
| Острое нарушение мозгового кровообращения (давность — 1 мес.)                                   | 5                                      | 1                    | 25,0    |
| Эндопротезирование крупных суставов                                                             | 5                                      | 3                    | 75,0    |
| Плановые хирургические вмешательства, выполненные пациентам, их продолжительность (мин)         |                                        |                      |         |
| Контактная уретеролитотрипсия с литоэкстракцией и установкой стента мочеточника, 20–45 мин      | 1                                      | 1                    | 25,0    |
| Трансуретральная эндоскопическая уретеролитотрипсия и литоэкстракция, 20–45 мин                 | 1                                      | 1                    | 25,0    |
| Трансуретральная резекция мочевого пузыря с реканализацией устья правого мочеточника, 20–45 мин | 1                                      | 1                    | 25,0    |
| Лапароскопическая радикальная простатэктомия, 45–130 мин                                        | 2                                      | 1                    | 25,0    |

У пациентов группы 6 (чрезвычайно высокий риск ВТЭО) наблюдались (показано в табл. 14): весьма выраженное снижение Lag time до  $1,72 \pm 0,59$  мин (на 28,6 и на 22,2% по отношению к контрольному и предоперационному уровням,  $p < 0,05$ ) через 1 ч после вмешательства; повышенные на 26,2–55,8% ( $p < 0,05$ ) уровни Peak thrombin до вмешательства и после него до конца периода наблюдения с максимально высоким значением показателя ( $627,44 \pm 40,35$  нМоль) в конце 1-й послеоперационной недели; уменьшение ttPeak через 1 ч после хирургического лечения до  $4,01 \pm 0,18$  мин (на 18,0 и на 15,2% по отношению к контролю и результату измерений перед операцией,  $p < 0,05$ ); статистически значимое увеличение ЕТР перед вмешательством до

$2192,18 \pm 164,25$  нМоль\*Мин (на 21,5% больше контрольного значения), а также через 1–3 нед. после операции ( $2608,69 \pm 195,46$  нМоль\*Мин,  $2523,20 \pm 183,05$  нМоль\*Мин и  $2455,24 \pm 183,96$  нМоль\*Мин соответственно).

Таким образом, у пациентов урологического профиля, находившихся на плановом хирургическом лечении, дополненном профилактическим курсом эноксапарина натрия, были выявлены вполне определенные ТГТ-признаки увеличенной активности свертывающей системы, отмеченные не только в послеоперационный период, но и до вмешательства. Выраженность изменений находилась в прямой зависимости от степени риска ВТЭО, т.е. от суммы баллов по шкале Caprini.

Т а б л и ц а 14

## Результаты измерений показателей ТГТ у пациентов группы 6 с очень высоким риском развития послеоперационных ВТЭО

| Показатели           | Контрольные данные | Этапы мониторинга (по отношению к выполненному вмешательству) |                       |                        |                         |                        |
|----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
|                      |                    | до операции                                                   | через 1 ч             | через 1 нед.           | через 2 нед.            | перед выпиской         |
| Lag time, мин        |                    |                                                               |                       |                        |                         |                        |
| Среднее              | 2,41               | 2,21*                                                         | 1,72 <sup>1,2</sup>   | 2,41 <sup>*,3</sup>    | 2,22 <sup>*,3</sup>     | 2,22 <sup>*,3</sup>    |
| Ст. ошибка           | 0,06               | 0,12                                                          | 0,59                  | 0,58                   | 0,67                    | 0,62                   |
| Peak thrombin, нМоль |                    |                                                               |                       |                        |                         |                        |
| Среднее              | 277,15             | 375,43 <sup>1</sup>                                           | 420,00 <sup>1,2</sup> | 627,44 <sup>1,3</sup>  | 451,31 <sup>1,3,4</sup> | 429,76 <sup>1,5</sup>  |
| Ст. ошибка           | 9,48               | 28,62                                                         | 31,99                 | 40,35                  | 35,09                   | 33,43                  |
| ttPeak, мин          |                    |                                                               |                       |                        |                         |                        |
| Среднее              | 4,89               | 4,73*                                                         | 4,01 <sup>1,2</sup>   | 4,55 <sup>*,3</sup>    | 4,56 <sup>*,3</sup>     | 4,57 <sup>*,3</sup>    |
| Ст. ошибка           | 0,13               | 0,22                                                          | 0,18                  | 0,21                   | 0,18                    | 0,18                   |
| ETP, нМоль*мин       |                    |                                                               |                       |                        |                         |                        |
| Среднее              | 1719,85            | 2192,18 <sup>1</sup>                                          | 2187,46 <sup>1</sup>  | 2608,69 <sup>1,3</sup> | 2523,20 <sup>1,4</sup>  | 2455,24 <sup>1,5</sup> |
| Ст. ошибка           | 48,12              | 164,25                                                        | 163,85                | 195,46                 | 189,05                  | 183,96                 |

где: \* — отсутствие статистически значимых различий между показателями ТГТ у здоровых добровольцев и пациентов группы 4 на различных этапах мониторинга; <sup>1,2</sup> — наличие статистически значимых различий между результатами определений: <sup>1</sup> — у здоровых добровольцев и пациентов-участников, <sup>2</sup> — до операции и на последующих этапах периода наблюдения, <sup>3,4</sup> — через 1 ч, 1 нед. и 2 нед. после вмешательства соответственно и на дальнейших этапах мониторинга.

У участников исследования, только готовившихся к операции, регистрировался статистически значимый подъем на 5–26% максимально высокого количества тромбина, образующегося в процессе его генерации в образце плазмы (показатель Peak thrombin) и статистически значимое увеличение на 13,5–21,5% количества тромбина, образующегося в плазме крови за 1 мин (показатель ETP). В послеоперационном периоде наблюдали, во-первых, через 1 ч после вмешательства статистически значимое (на 9–28,6%) сокращение времени, необходимого для накопления количества тромбина, достаточного для образования первых нитей фибрина (показатель Lag time); во-вторых, статистически значимое увеличение пикового количества тромбина, образующегося в процессе его генерации в образце плазмы (показатель Peak thrombin), на 4,8–10,6% через 1 ч после вмешательства и на 11–40,2% в конце первой послеоперационной недели; в-третьих, сокращение времени генерации в образце максимального количества тромбина (показатель tPeak) на 13–15%; в-четвертых, рост количества тромбина, образующегося в плазме за 1 мин (показатель ETP). Также при анализе данных было отмечено, что все изменения показателей Lag time и tPeak, пусть даже статистически значимые, совершались только в пределах соответствующих референсных интервалов. Напротив, уровни Peak thrombin и ETP до и после операции всегда и статистически значимо превышали соответствующие максимальные референсные значения.

**Обсуждение.** При всем разнообразии урологических операций, проведенных участникам исследования, различной степени их сложности, различном уровне риска ВТЭО (от очень низкого, обусловленного влиянием только одного фактора, до различных градаций высокого, имеющего мультифакторное происхождение), до- и послеоперационном смещении гемостатического баланса в сторону повышенной активности свертывающей системы по данным ТГТ, единых дозе и ритме введения эноксапарина натрия, от всех пациентов на фоне действия изучаемого препарата был получен один и тот же результат — отсутствие у каждого из участников исследования ультразвуковых признаков тромботических событий в сосудах системы нижней полой вены. Все это свидетельствовало о весьма высокой эффективности фармакологической профилактики послеоперационных ВТЭО в условиях применения эноксапарина натрия в разовой дозе, равной 0,4 мл, или 4000 анти-Ха МЕ, и вводимой 1 раз в сутки под кожу живота за 24 ч до операции и далее после нее вплоть до полной активизации больных.

В настоящее время специализированная медицинская периодика содержит только единичные публикации, посвященные анализу уровня активности свертывающей системы крови методом ТГТ до и после хирургического лечения пациентов урологического профиля, проведенного в условиях медикаментозной тромбопрофилактики препаратами группы низкомолекулярных гепаринов, в частности эноксапарина натрия, и в условиях постоянного ультразвукового ангиосканирования сосудов системы нижней полой вены [20]. Результаты наших исследований сопоставимы с данными, представленными в этих немногочисленных публикациях.

Требуют продолжения изучения вопросы изменений показаний ТГТ у оперированных больных без использования медикаментозной тромбопрофилактики и возможного влияния применения эноксапарина натрия на результаты теста.

**Заключение.** У пациентов урологического профиля, нуждающихся в хирургическом лечении, до операции и после нее практически всегда имеет место смещение гемостатического баланса в сторону преобладающей активности свертывающей системы крови. В таких условиях для профилактики развития послеоперационных ВТЭО целесообразно и патогенетически оправдано применение эноксапарина натрия в разовой дозе, равной 0,4 мл или 4000 анти-Ха МЕ, вводимой 1 раз в сутки под кожу живота за 24 часа до операции и далее после нее вплоть до полной активизации больных.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kotelitsky I.L., Sokorenko I.A., Burikov M.A., Skazkin I.V., Shulgin O.V., Kinyakin A.I., Pleskachev A.S., Lukashov O.V., Dvurechensky V.V. Rationale for the choice of method for the prevention of thromboembolic complications during laparoscopic operations on the abdominal and pelvic organs. Modern problems of science and education. 2016;6. Russian (Котельницкий И.И., Сокоренко И.А., Буриков М.А., Сказкин И.В., Шульгин О.В., Кинякин А.И., Плещачев А.С., Лукашов О.В., Двуреченский В.В. Обоснование выбора метода профилактики тромбозомболических осложнений при лапароскопических операциях на органах брюшной полости и малого таза. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6. <http://science-education.ru/article/view?id=25985>
2. Bokarev I.N., Popova L.V. Venous thromboembolism and pulmonary embolism. M., 2005. 208 с. Russian (Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии. М., 2005. 208 с.).
3. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Comerota A.J., Goldhaber S.Z., Hull R., Myers K., Samama M., Fletcher J., Kalodiki E., Bergqvist D., Bonnar J., Caprini J.A., Carter C., Conard J., Eklof B., Elalamy I., Gerotziakas G., Geroulakos G., Giannoukas A., Greer L., Griffin M., Kakkos S., Lassen M.R., Lowe G.D., Markel A., Prandoni P., Raskob G., Spyropoulos A.C., Turpie A.G., Walenga J.M., Warwick D. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. International Angiology. 2013;32(2):111–260.
4. Barkagan Z.S. Essays on antithrombotic pharmacoprophylaxis and therapy. M.: Medicine, 2000. 45 с. Russian (Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: Медицина, 2000. 45 с.).
5. Roitberg G.E., Strutsynsky A.V. Internal Diseases. Cardiovascular system. M.: Publishing house BINOM, 2003. 856 с. Russian (Ройтберг Г.Е., Струтинский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: «Издательство БИНОМ», 2003. 856 с.).
6. Shevchenko Y.L., Lyadov K.V., Stoyko Y.M., Zamyatin M.N., Batrashov V.A., Gusev V.G. Prevention of thromboembolic complications in a multidisciplinary surgical hospital. Medicinal Business. 2005;3:3–15. Russian (Шевченко Ю.Л., Лядов К.В., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Батрашов В.А., Гусев В.Г. Профилактика тромбозомболических осложнений в многопрофильном хирургическом стационаре. Лечебное дело. 2005;3:3–15).
7. Povzun S.A. The most important syndromes: pathogenesis and pathological anatomy. 387 с. Russian (Повзун С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2009. 387 с.).
8. Chernyshev I.V., Perepechin D.V. Integrated prevention of thromboembolic complications in urological patients. Experimental and Clinical Urology. 2012;1:12–16. Russian (Чернышев И.В., Перепечин Д.В. Комплексная профилактика тромбозомболических осложнений у урологических больных. Экспериментальная и клиническая урология. 2012;1:12–16).
9. Somonova O.V., Majuta A.V., Elizarova A.L. Thrombosis and thromboembolism in oncology. Modern view of the problem. Malignant tumors. 2014;3(10):172–176. Russian (Сомонова О.В., Маджута А.В., Елизарова А.Л. Тромбозы и тромбозомболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. Злокачественные опухоли. 2014;3(10):172–176).
10. Corneille M.G., Steigelman M.B., Myers J.G., Jundi J., Dent D.L., Lopez P.P., Cohn S.M., Stewart R.M. Laparoscopic appendectomy is superior to open appendectomy in obese patients. Am. J. Surg. 2007;194: 877–880.
11. OST 91500.11.0007-2003 «Patient Management Protocol. Prevention of pulmonary thromboembolism in surgical and other invasive



interventions»; Introduced June 9, 2003 by Order № 233 of the Ministry of Health of the Russian Federation. 34 c. URL: <http://minzdrav.gov-murman.ru>. Russian (ОСТ 91500.11.0007-2003 «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах»; Введ. 09.06.2003 Приказом № 233 Министерства здравоохранения Российской Федерации. 34 с. URL: <http://minzdrav.gov-murman.ru> (дата обращения 21.07.2021).

12. Syrov A.V., Zyryanov S.K. Anticoagulant therapy in acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Atherothrombosis*. 2009;2:48–59. Russian (Сыров А.В., Зырянов С.К. Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Атеротромбоз*. 2009;2:48–59).
13. Butrov A.V., Kondrashenko E.N. Comparative evaluation of efficacy and safety of low molecular weight heparins. *RMJ*. 2013;34:1725–1729. Russian (Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. Сравнительная оценка эффективности и безопасности низкомолекулярных гепаринов. *РМЖ*. 2013;34:1725–1729).
14. Eniseeva E.S. Heparin-induced thrombocytopenia. *Siberian Medical Journal*. 2013;4:27–29. Russian (Енисеева Е.С. Гепарининдуцированная тромбоцитопения. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;4:27–29).
15. Gladkii A.P. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Oncogynecology*. 2015;4:54–63. Russian (Гладкий А.П. Профилактика венозной тромбоэмболии у онкологических пациентов. *Онкогинекология*. 2015;4:54–63).
16. Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice. M., 2009. 512 c. Russian (Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М., 2009. 512 с.).
17. Barinov V.E., Lobastov K.V., Boyarintsev V.V. et al. Clinical evaluation of Caprini scale for individual risk prediction of postoperative venous thromboembolism in surgical patients. *Fundamental Research*. 2013;12(1):11–16. Russian (Баринов В.Е., Лобастов К.В., Бояринцев В.В. и др. Клиническая оценка шкалы Caprini для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий у хирургических пациентов. *Фундаментальные исследования*. 2013;12(1):11–16).
18. Krichevsky L.A. Low molecular weight heparins in modern blood coagulation control system. *Doctor.Ru. Anesthesiology and Critical Care Medicine. Medical rehabilitation*. – 2015;15:42–48. Russian (Кричевский Л.А. Низкомолекулярные гепарины в современной системе управления свертываемостью крови. *Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация*. 2015;15:42–48).
19. Lobastov K.V., Barinov V.E., Shchashevskiy I.V. et al. Caprini Scale as a tool for individual risk stratification of postoperative venous thromboembolism in a high-risk group. *Journal of N.I. Pirogov*. N.I. Pirogov. 2014;12:16–23. Russian (Лобастов К.В., Баринов В.Е., Шчасhevский И.В. и др. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;12:16–23).
20. Benyo M., Flasko T., Molnar Z., Kerenyi A., Batta Z., Jozsa T., Harsfalvi J. Follow-up of thrombin generation after prostate cancer surgery: global test for increased hypercoagulability. *PLoS One*. 2012;7(12):e51299.

Поступила 22.03.2023

Принята в печать 16.04.2023

Received 22.03.2023

Accepted 16.04.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absent.

#### ENOXAPARIN SODIUM FOR PHARMACOLOGICAL PREVENTION OF POSTOPERATIVE VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN UROLOGICAL PATIENTS

S.V. Popov<sup>1</sup>, R.G. Huseynov<sup>2</sup>, I. N. Orlov<sup>1</sup>,  
K.V. Sivak<sup>1</sup>, O.N. Skryabin<sup>1</sup>, V.V. Perepelitsa<sup>1</sup>, A.S. Katunin<sup>1</sup>,  
S. Yu. Yasheva<sup>1</sup>, A.S. Zaitsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg GBUZ «City Hospital Saint Luka»,  
Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup>Saint Petersburg State University,  
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: R.G. Huseynov – assistant at the Department of Hospital Surgery of Medical Faculty of the Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: [rusfa@yandex.ru](mailto:rusfa@yandex.ru)

**Introduction.** Currently, there are paucity of reports on the success of medical prevention of venous thromboembolic complications after urological procedures.

**Aim.** To evaluate the efficiency of enoxaparin sodium for prevention of postoperative venous thromboembolic complications in urological patients.

**Materials and methods.** According to the medical records of 151 men and women aged 22 to 92 years old who were undergone to elective surgical treatment in April 2021, the results of the thrombin generation assay and ultrasound study of the inferior vena cava were retrospectively analyzed. All patients were divided into 6 study groups depending on the degree of risk of postoperative venous thromboembolism (very low, low, moderate, high, very high and extremely high). The data obtained during the thrombin generation assay in patients from different groups were compared with those in healthy volunteers ( $n=30$ , control group) and evaluated in dynamics. In addition, intergroup comparison was done.

**Results.** All study participants prior to surgery had a significant increase in peak thrombin and endogenous thrombin potential (ETP) by 5–26% and 13.5–21.5%, respectively. The postoperative findings were as following: 1) one hour after the procedure, a significant (by 9–28.6%) decrease in the normal bleeding time (Lag time); 2) a significant increase in the peak thrombin by 4.8–10.6% 1 hour after surgery and by 11–40.2% at the end of the first postoperative week; 3) reducing the time to peak thrombin (ttPeak) by 13–15%; 4) increase in ETP. According to the ultrasonic data, all study participants had no signs of thrombosis of the inferior vena cava system.

**Conclusion:** In urological patients requiring surgical treatment, before and after procedure, there is almost always a shift in the hemostasis towards the predominance of the blood coagulation system. Under such conditions, to prevent the development of postoperative VTE, it is expedient and pathogenetically justified to use enoxaparin sodium in a single dose of 0.4 ml or 4000 anti-Xa IU administered once a day s/c 24 hours before the procedure and till full activation of a patient.

**Key words:** *postoperative venous thromboembolic complications, thrombin generation assay, ultrasound study of the inferior vena cava, urological diseases.*

*Authors declare no conflict of interests. For citation: Popov S.V., Huseynov R.G., Orlov I.N., Sivak K.V., Skryabin O.N., Perepelitsa V.V., Katunin A.S., Yasheva S. Yu., Zaitsev A.S. Enoxaparin sodium for pharmacological prevention of postoperative venous thromboembolic complications in urological patients. Urologia. 2023;3:58–69*

*Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.58-69>*

**Contribution of authors.** Orlov I.N., Sivak K.V., Skryabin O.N.: development of study design; Popov S.V., Huseynov R.G.: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data; Yasheva S.Yu., Perepelitsa V.V.: writing the manuscript; Zaitsev A.S., Katunin A.S.: a review of publications on the topic of the article.

Compliance with ethical standards. All study participants signed an informed consent for the publication of their data.

**Вклад авторов.** Орлов И.Н., Сивак К.В., Скрыбин О.Н.: разработка дизайна исследования; Попов С.В., Гусейнов Р.Г.: получение данных для анализа, анализ полученных данных; Яшева С.Ю., Перепелица В.В.: написание текста рукописи; Зайцев А.С., Катунин А.С.: обзор публикаций по теме статьи.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписывали информированное согласие на публикацию своих данных.

#### Информация об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., Главный врач СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: [popov@gmail.com](mailto:popov@gmail.com). ORCID iD 0000-0003-2767-7153

Гусейнов Р.Г. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: rusfa@yandex.ru. ORCID iD 0000-0001-9935-0243; SPIN-код: 4222-4601, AuthorID: 1083364

Орлов И.Н. — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: doc.orlov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5566-9789;

Сивак К.В. — к.м.н., научный сотрудник СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: kvsivak@gmail.com. ORCID: iD 0000-0003-4064-5033

Скрябин О.Н. — главный онколог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, научный руководитель центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: skryabin\_55@mail.com. ORCID: iD 0000-0002-6664-2861;

Перепелица В.В. — к.м.н., врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: perepelitsa\_vit@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7656-4473

Катунин А.С. — врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: aleksandrkatunin@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3676-6246

Яшева С.Ю. — врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: yashevasofi@mail.ru. ORCID:0000-0001-7918-3580

Зайцев А.С. — врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: zaitsevurology@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4651-8142

#### Author information:

Popov S.V. — Ph.D., MD, Chief of the Saint Petersburg GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: doc.popov@gmail.com. ORCID iD 0000-0003-2767-7153

Guseinov R.G. — assistant at the Department of Hospital Surgery of Medical Faculty of the Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: rusfa@yandex.ru. ORCID iD 0000-0001-9935-0243; SPIN-код: 4222-4601, Author ID: 1083364

Orlov I.N. — Ph.D., Deputy head physician on medical care of Saint Petersburg GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: doc.orlov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5566-9789;

Sivak K.V. — Ph.D., researcher at the Saint Petersburg GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: kvsivak@gmail.com. ORCID: iD 0000-0003-4064-5033

Skryabin O.N. — Ph.D., MD, professor, chief oncologist at the Saint-Petersburg Public Hospital of Saint Luca, Scientific chief of the Center of Endourology and New Technologies, Saint Petersburg, Russia; e-mail: skryabin\_55@mail.com. ORCID iD 0000-0002-6664-2861

Perepelitsa V.V. — Ph.D., urologist at the Saint Petersburg GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: perepelitsa\_vit@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7656-4473

Katunin A.S. — urologist at the Saint Petersburg GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: aleksandrkatunin@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3676-6246

Yasheva S.Yu. — urologist at the Saint Petersburg GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: yashevasofi@mail.ru. ORCID:0000-0001-7918-3580;

Zaitsev A.S. — urologist at the Saint Petersburg GBUZ «City Hospital Saint Luka», Saint Petersburg, Russia; e-mail: zaitsevurology@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4651-8142

*Р. М. Чотчаев<sup>1,2</sup>, О. Н. Зубань<sup>1</sup>, М. А. Прокопович<sup>1</sup>*

## АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО КЛАССИФИКАЦИИ CLAVIEN-DINDO

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; <sup>2</sup> Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Автор для связи: Р. М. Чотчаев – д.м.н., заведующий филиалом по ЮВАО ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» ДЗМ, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института РУДН, Москва, Россия; e-mail: radmir48@mail.ru

*Введение. Систематизация хирургических осложнений долгое время представляла собой серьезную проблему в силу того, что разные виды хирургических вмешательств кроме последствий общего характера имели и сугубо индивидуальные проявления. Созданная в 1992 г. и усовершенствованная в 2004 г. классификация Clavien—Dindo была успешно испытана в хирургических центрах разных стран и признана важным инструментом качественной оценки хирургических осложнений.*

Цель — совершенствование реконструктивно-восстановительных операций за счет систематизации осложнений на основе классификации Clavien—Dindo.

*Материалы и методы. Проанализированы результаты заместительной илеоцистопластики больным (n=95) микроцистисом туберкулезной и иной этиологии. В 50 (52,6%) случаях длина кишечного фрагмента составила 30–35 см (1-я группа), в 45 (47,4%) – 45–60 см (2-я группа).*

**Результаты.** Ранние осложнения I степени развились у 11 (22,0%) пациентов 1-й группы и у 13 (28,9%) – 2-й группы, IIIa-степени – у 5 (10,0%) и 6 (13,3%), IIb – у 9 (18,0%) и 12 (26,7%) соответственно. Серьезные осложнения IVa- и IVb-степеней отмечены с одинаковой частотой в обеих группах – по 1 (2,0 и 2,2%) случаю. Осложнение V степени с летальным исходом зафиксировано только во 2-й группе наблюдения (1/45; 2,2%). Поздние осложнения зарегистрированы у 63/94 (67,0%) пациентов: в 1-й группе – у 26 (16 терапевтических и 10 хирургических), во 2-й группе – у 37 (24 терапевтических и 13 хирургических), что свидетельствует о достоверном увеличении их частоты в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе трансуретральную резекцию уретрорезектуарного анатомоза и резекцию мочеоттока выполняли реже, чем во 2-й группе, при этом с одинаковой частотой осуществляли трансуретральную резекцию простаты. В то же время перкутанная нефростомия в 1-й группе применялась чаще – в 6% случаев против 4,5% во 2-й группе.

После кишечной цистопластики укороченным фрагментом подвздошной кишки объем единовременно выпущенной мочи оказался достоверно меньшим, но соответствовал физиологической норме (более 150 мл). Созданный неоцистис характеризовался достаточной емкостью, минимальным количеством остаточной мочи, эффективным опорожнением, удовлетворительной функцией удержания мочи и низким внутрипросветным давлением, что способствует защите почек от резервуарно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса. Содержание ионов хлора в крови после операций составило  $106,2 \pm 0,4$  в 1-й группе,  $109,7 \pm 0,3$  — во 2-й, дефицит оснований (BE) —  $-0,93 \pm 0,3$  и  $-3,4 \pm 0,65$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, ранние серьезные осложнения послеоперационного периода по Clavien—Dindo зарегистрированы примерно с одинаковой частотой в обеих группах, поздние — существенно чаще во 2-й группе. В целом можно утверждать, что уродинамические параметры искусственного мочевого пузыря длиной 30—35 см, сконструированного из подвздошной кишки, являются удовлетворительными. Кроме того, уменьшение длины кишечного аутотрансплантата нивелирует развитие гиперхлоремического метаболического ацидоза.

**Ключевые слова:** илеоцистопластика, микроцистис, туберкулез, метаболический ацидоз

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Чотчаев Р.М., Зубань О.Н., Прокопович М.А. Анализ хирургических осложнений реконструктивно-пластических операций по классификации Clavien-Dindo. Урология. 2023;3:70–77

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.70-77>

**Введение.** Анализ специализированной литературы, связанной с классификацией хирургических осложнений, показал в целом отсутствие систематизации по данному вопросу и последовательности в объяснении проблемы [1]. Как правило, для объективного анализа хирургических осложнений авторы статей пользуются критериями клинического материала на основе ретроспективных и проспективных рандомизированных исследований за 1975–2001 гг.

[1]. На наш взгляд, одним из наиболее важных аспектов является оценка степени тяжести осложнений.

Поскольку после различных видов хирургических вмешательств наблюдаются осложнения как общего характера, так и присущие только данной категории операций, их систематизация была крайне затруднительна. Созданная в 1992 г. группой ученых под руководством Пьера-Алена Клавьена (Pierre-Alain Clavien) из Университетского госпи-



тalia Цюриха и усовершенствованная в 2004 г. их коллегой, доктором медицины Даниэлем Диндо (Daniel Dindo), классификация осложнений хирургических вмешательств была успешно протестирована на базе 10 хирургических центров разных стран [2, 3]. На основании полученных результатов данная классификация была признана специалистами хирургических подразделений важным инструментом качественной оценки послеоперационных осложнений. Впервые в урологии классификацию Clavien–Dindo применили для оценки осложнений, возникших после лапароскопической радикальной простатэктомии, лапароскопической или ретроперитонеоскопической нефрэктомии [4–10].

Таким образом, ретроспективный анализ частоты и характера интра- и послеоперационных осложнений илеоцистопластики (ИЦП) при помощи классификации Clavien—Dindo позволит на современном этапе оценить и улучшить результаты реконструктивно-пластической хирургии [11].

**Цель** — совершенствование реконструктивно-восстановительных операций за счет систематизации осложнений на основе классификации Clavien–Dindo.

**Материал и методы.** С целью улучшения результатов заместительной илеопластики выполнено исследование с участием 95 пациентов с рубцово-сморщенным мочевым пузырем туберкулезной и иной этиологий. Группу 1 составили 50 (50/95; 52,6%) пациентов с длиной использованного сегмента подвздошной кишки 30–35 см; в группе преобладали пациенты мужского пола (32/50; 64,0%); возраст больных составил от 20 до 72 (53,3±4,1) лет. В группе 2 во всех (45/95; 47,4%) наблюдениях протяженность кишечного аутотрансплантата варьировалась в пределах 45–60 см; преобладали лица мужского пола (29; 64,4%); возрастные характеристики были сопоставимыми с группой 1 – от 22 до 73 (49,2±3,9) лет.

**Техника илецистопластики.** При замещении мочевого пузыря у больных группы I использовали изолированный сегмент подвздошной кишки длиной не более 30–35 см с отступом 20–25 см от илеоцекального угла. Проподимостъ кишечника восстанавливали однорядным непрерывным викриловым швом «конец в конец». Дефект брыжейки ушивали. Дистальную часть аутоотрансплантата детубуляризировали на протяжении 25–30 см и укладывали в виде буквы U. Ее медиальные края сшивали между собой непрерывным серозно-мышечным швом. Нижняя часть получившейся площадки заворачивалась кверху и становилась передней стенкой неоцистиса, который за счет этого приема приобретал сферическую форму. В проксимальный недетубуляризованный сегмент кишки, выполняющий роль антирефлюксного механизма, имплантировали мочеточники «конец в бок», при этом левый мочеточник проводили через брыжейку сигмовидной кишки. В самой нижней

точке резервуара вырезали отверстие 8–10 мм в диаметре снаружи от линии шва. Анастомоз уретры или шейки мочевого пузыря с резервуаром осуществляли узловыми швами, перед затягиванием швов в резервуар вводили катетер Фолея размером 18 Ch.

В группе 2 применялась аналогичная техника ИЦП, но с более протяженным трансплантатом — 45–60 см.

Перечень обследований включал клинко-лабораторные, рентгенологические и ультразвуковые методы. Комплексное уродинамическое обследование неошистиса, данные суточного ритма спонтанных мочеиспусканий, анализ показателей кислотно-основного состояния и электролитного баланса крови у наблюдаемых больных выполнялись в сроки через 15–20 дней и 12 мес. после заместительной ИЦП. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с терминологией и стандартами Международного общества по проблемам удержания мочи (International continence society, ICS).

Все наблюдаемые после хирургического вмешательства осложнения проанализированы с помощью классификации Clavien–Dindo.

Для статистической обработки данных использована программа IBM SPSS Statistics 26, Microsoft Excel. Приемы статистического анализа: 95% доверительный интервал, стандартное отклонение, стандартная ошибка; приемы корреляционного анализа: коэффициенты Пирсона и Спирмена.

**Результаты.** Оперативное лечение микроцистиса позволило значительно снизить патологические симптомы рубцово-сморщенного мочевого пузыря, такие как частые (каждый час) непреодолимые позывы к мочеиспусканию; боли в промежности, паху, над лоном, поясничной области, в том числе при появлении позыва к мочеиспусканию (боль наполнения); ургентное или тотальное недержание мочи. Динамика жалоб пациентов после операции представлена в табл. 1.

Как видно из *табл. 1*, частота каждого из симптомов после заместительной илеоцистопластики снизилась в 5–10 раз; хороший результат в купировании диуреза достигнут в 88 (92,6%) случаях, удовлетворительный – в 12 (12,6%); неудовлетворительных показателей не отмечено.

Структура и частота интра- и послеоперационных осложнений заместительной цистопластики зависят от состояния больного (ранее оперированный кишечник, коморбидные заболевания, возраст и др.), объема и длительности выполненного оперативного вмешательства, опыта оперирующего хирурга. Послеоперационные осложнения бывают типичными для больших хирургических вмешательств и специфичными для заместительной ИЦП. К первой группе осложнений относят потерю крови, осложнения после ее переливания, легочную и сердечную недостаточность в результате пролонгированной анестезии, инфицирование

Т а б л и ц а 1

Частота и характер жалоб до и после заместительной везоцистопластики (n=95)

| Характер расстройств мочеиспускания | До операции |      | После операции |       |
|-------------------------------------|-------------|------|----------------|-------|
|                                     | абс.        | %    | абс.           | %     |
| Частые позывы                       | 88          | 92,6 | 12             | 12,6* |
| Боль наполнения                     | 85          | 89,5 | 10             | 10,5* |
| Боль тазовая                        | 78          | 82,1 | 11             | 11,6* |
| Недержание мочи                     | 59          | 62,1 | 9              | 9,5*  |
| Боль в пояснице                     | 72          | 75,8 | 14             | 14,7* |

\*  $p < 0.05$ .

Осложнения в раннем послеоперационном периоде

Т а б л и ц а 2

| Ранние осложнения |                                                    | Группа 1 (n=50) |    | Группа 2 (n=45) |       |
|-------------------|----------------------------------------------------|-----------------|----|-----------------|-------|
|                   |                                                    | абс.            | %  | абс.            | %     |
| Терапевтические   | Затяжная кишечная непроходимость                   | 3               | 6  | 4               | 8,9   |
|                   | Пиелонефрит                                        | 6               | 12 | 8               | 17,8  |
|                   | Сепсис с полиорганной недостаточностью             | 1               | 2  | 1               | 2,2   |
|                   | Метаболический ацидоз                              | 5               | 10 | 26              | 57,8* |
|                   | Пневмония                                          | 3               | 6  | 3               | 6,7   |
|                   | Тромбоэмболия легочной артерии                     | 0               | 0  | 1               | 2,2   |
|                   | Тромбоз глубоких вен ног                           | 1               | 2  | 1               | 2,2   |
|                   | Почечная недостаточность                           | 3               | 6  | 5               | 11,1  |
|                   | Синдром гематурии-дизурии                          | 2               | 4  | 1               | 2,2   |
|                   | Хроническая задержка мочи                          | 4               | 8  | 5               | 11,1  |
| Хирургические     | Недостаточность уретероилеального анастомоза       | 1               | 2  | 2               | 4,4   |
|                   | Кишечная непроходимость                            | 2               | 4  | 3               | 6,7   |
|                   | Хроническая задержка мочи                          | 3               | 6  | 3               | 6,7   |
|                   | Обструктивная нефропатия (перкутанная нефростомия) | 3               | 6  | 3               | 6,7   |
|                   | Глубокая инфекция раны                             | 2               | 4  | 3               | 6,7   |
|                   | Резервуарно-влагалищный свищ                       | 1               | 2  | 0               | 0     |
|                   | Стеноз резервуарно-пузырного анастомоза            | 1               | 1  | 1               | 2,2   |

\*  $p < 0,05$ .

раны, несостоятельность послеоперационной раны, сепсис, пневмонию, тромбоз, эмболию и др. Специфические осложнения кишечной пластики мочевого пузыря делят на ранние и поздние. К раннему послеоперационному периоду относятся первые 90 дней после оперативного вмешательства (табл. 2).

Ранние осложнения нами были разделены на терапевтические и хирургические. Наиболее распространенными терапевтическими осложнениями были метаболический ацидоз, пиелонефрит и почечная недостаточность, которые статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще встречались в группе 2. Остальные терапевтические осложнения отмечались в обеих группах с сопоставимой частотой ( $p > 0,05$ ). В отношении хирургических осложнений статистически значимой разницы в частоте их выявления не установлено: 13 и 15 пациентов в группах 1 и 2 соответственно.

Наиболее частыми причинами ранних ревизий (16/95; 16,8%) являлись глубокая инфекция раны, кишечная непроходимость, стеноз резервуарно-пузырного анастомоза и уретероилеальная недостаточность. Перкутанная нефростомия и трансуретральные методы коррекции хронической задержки мочи в обеих группах были выполнены с одинаковой частотой. В группе 2 в раннем послеопера-

ционном периоде вследствие тромбоэмболии легочной артерии умер 1 (2,2%) пациент.

Послеоперационные осложнения анализировали по пяти степеням в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien–Dindo (табл. 3).

Поскольку осложнения I степени не требовали расширенной консервативной терапии, хирургических и радиологических методов коррекции и не пролонгировали сроков лечения, в нашем исследовании они подробно не анализировались. Осложнения II степени развились у 11 (22,0%) пациентов группы 1 и у 13 (28,9%) – группы 2, IIIa-степени – у 5 (10,0%) и 6 (13,3%), IIIb-степени – у 9 (18,0%) и 12 (26,7%) соответственно. Серьезные осложнения IVa- и IVb-степеней регистрировали в обеих группах с одинаковой частотой (по 1 наблюдению). Осложнение V степени с летальным исходом зафиксировано только в группе 2.

Развитие осложнений I–II степеней, обусловленных в основном метаболическим ацидозом и острым пиелонефритом, приводило к пролонгированию сроков антибактериальной терапии, замене антибиотика на препараты резервного ряда (карбапенемы, линезолид), ощелачивающей терапии гидрокарбонатом натрия. Зарегистрированные случаи анемии тяжелой степени слу-

Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде по Clavien–Dindo

Т а б л и ц а 3

| Степень | Группа 1 (n=50) |    | Группа 2 (n=45) |       |
|---------|-----------------|----|-----------------|-------|
|         | абс.            | %  | абс.            | %     |
| I       | 15              | 30 | 39              | 86,7* |
| II      | 11              | 22 | 13              | 28,9  |
| IIIa    | 5               | 10 | 6               | 13,3  |
| IIIb    | 9               | 18 | 12              | 26,7  |
| IVa     | 1               | 2  | 1               | 2,2   |
| IVb     | 1               | 2  | 1               | 2,2   |
| V       | 0               | 0  | 1               | 2,2   |

\*  $p < 0,05$ .

Осложнения в позднем послеоперационном периоде

Таблица 4

| Позднее осложнение |                                                           | Группа 1 (n=50) |    | Группа 2 (n=44*) |        |
|--------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------|----|------------------|--------|
|                    |                                                           | абс.            | %  | абс.             | %      |
| Терапевтические    | Решивающая инфекция мочевыводящих путей                   | 5               | 10 | 7                | 15,9   |
|                    | Метаболический ацидоз                                     | 2               | 4  | 7                | 15,9** |
|                    | Почечная недостаточность                                  | 2               | 4  | 4                | 9,1    |
|                    | Хроническая задержка мочи                                 | 2               | 4  | 2                | 4,5    |
|                    | Резервуарно-мочеточниковый рефлюкс                        | 5               | 10 | 4                | 9,1    |
| Хирургические      | Недостаточность уретероилеального анастомоза              | 2               | 4  | 3                | 6,8    |
|                    | Хроническая задержка мочи                                 | 2               | 4  | 2                | 4,5    |
|                    | Обструктивная нефропатия (перкутанная нефростомия)        | 3               | 6  | 2                | 4,5    |
|                    | Послеоперационная грыжа                                   | 1               | 2  | 1                | 2,3    |
|                    | Мочевые свищи                                             | 1               | 2  | 0                | 0      |
|                    | Спонтанный разрыв неоцистиса                              | 0               | 0  | 1                | 2,3    |
|                    | Стеноз резервуарно-пузырного анастомоза                   | 1               | 2  | 2                | 4,5    |
|                    | Резервуарно-влагалищный свищ                              | 0               | 0  | 1                | 2,3    |
|                    | Стеноз тонкокишечного анастомоза, кишечная непроходимость | 0               | 0  | 1                | 2,3    |
|                    |                                                           |                 |    |                  |        |

\* n=44 с учетом детального исхода в группе 2 в раннем послеоперационном периоде; \*\*  $p<0,05$ .

жили основанием для трансфузии компонентов крови, восполнения объема циркулирующей крови с последующим включением в схему лечения препаратов железа. Эвентрация и уретерогидронефроз, расцененные как осложнения IIIa-степени, требовали повторного наложения швов и перкутанной нефростомии под спинальной и местной анестезией. С осложнениями IIIb-степени пациентов переводили в палату интенсивной терапии и проводили повторное оперативное вмешательство под эндотрахеальным наркозом, что в целом увеличивало сроки их пребывания в стационаре. При возникновении осложнений IVa- и IVb-степеней больных переводили в отделение реанимации, при острой почечной недостаточности проводили заместительную почечную терапию. В случае развития сепсиса и полиорганной недостаточности пациент длительно находился на искусственной вентиляции легких с пролонгацией периода пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии с последующим переводом в профильное отделение. Тромбоз легочной артерии, возникшая у 1 пациента на 7-е сутки после операции, расценена как V степень осложнений по классификации Clavien–Dindo.

К позднему послеоперационному периоду относили осложнения, повлекшие за собой госпитализацию больного в стационар спустя 90 дней от момента оперативного вмешательства (табл. 4).

Поздние осложнения зарегистрированы у 63/94 (67,0%) пациентов, из них 26 в группе 1 (16 терапевтических и 10 хирургических) и 37 в группе 2 (24 терапевтических и 13 хирургических), что свидетельствует о статистически значимом увеличении их частоты в группе 2 ( $p<0,05$ ). Решивающая инфекция мочевыводящих путей в обеих группах связана с обструктивным воспалением почек или резервуарно-мочеточниковым рефлюксом, при этом осложнения во всех случаях купированы при помощи перкутанной нефростомии с назначением парентеральных антибиотиков. Хроническая почечная недостаточность, а также метаболический ацидоз нивелированы после восстановления пассажа мочи. В табл. 5 приведены случаи поздних осложнений, потребовавших хирургической коррекции.

В позднем послеоперационном периоде выполнено 23 оперативных вмешательства, из них 10 в группе 1 и 13 в группе 2. В группе 1 трансуретральную резекцию уретро-

Повторные хирургические вмешательства в позднем послеоперационном периоде

Таблица 5

| Вид хирургического вмешательства                                                                 | Группа 1 (n=50) |    | Группа 2 (n=44) |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|-----------------|------|
|                                                                                                  | абс.            | %  | абс.            | %    |
| Ревизия уретероилеального сужения (реимплантация мочеточника/чрескожная пункционная нефростомия) | 2               | 4  | 3               | 6,8  |
| Ревизия резервуарно-влагалищного свища (пластика)                                                | 0               | 0  | 1               | 2,3  |
| Стеноз тонкокишечного анастомоза (резекция стеноза, реанастомоз)                                 | 0               | 0  | 1               | 2,3  |
| Трансуретральная резекция предстательной железы                                                  | 2               | 4  | 2               | 4,5  |
| Перкутанная нефростомия                                                                          | 3               | 6  | 2               | 4,5  |
| Пластика послеоперационной грыжи                                                                 | 1               | 2  | 1               | 2,3  |
| Ревизия мочевого резервуара при свищах/чрескожная пункционная нефростомия                        | 1               | 2  | 0               | 0    |
| Восстановление несостоятельности неоцистиса                                                      | 0               | 0  | 1               | 2,3  |
| Трансуретральная резекция уретрорезервуарного анастомоза                                         | 1               | 2  | 2               | 4,5  |
| Всего                                                                                            | 10              | 20 | 13              | 29,5 |



Т а б л и ц а 6

Показатели электролитного, кислотно-щелочного и газового составов крови в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах

| Показатель                              | Референсные значения | Период времени после илеостомии |                 |                 |                 |
|-----------------------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                         |                      | через 15–20 дней                |                 | через 12 мес.   |                 |
|                                         |                      | группа 1 (n=30)                 | группа 2 (n=35) | группа 1 (n=27) | группа 2 (n=30) |
| pH                                      | 7,35–7,45            | 7,37±0,009                      | 7,36±0,008      | 7,4±0,008       | 7,3±0,008       |
| pCO <sub>2</sub> , мм                   | 33–45                | 35,9±0,47                       | 35,4±0,46       | 34,6±0,4        | 35,5±0,5        |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л | 18–25                | 22,1±0,7                        | 21,4±0,5        | 22±0,5          | 21,5±0,4        |
| K <sup>+</sup> , ммоль/л                | 3,5–5,1              | 4,57±0,08                       | 4,7±0,1         | 4,4±0,08        | 4,6±0,06        |
| Na <sup>+</sup> , ммоль/л               | 136–145              | 138,5±0,5                       | 141,4±0,7       | 137±0,5         | 140±0,6         |
| Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л              | 1,3–2,6              | 2,19±0,04                       | 2,24±0,05       | 1,1±0,02        | 1,0±0,03        |
| Cl <sup>-</sup> , ммоль/л               | 97–108               | 106,5±0,76*                     | 110,2±0,62      | 106,2±0,4*      | 109,7±0,3       |
| BE                                      | ±2,3                 | -2,04±0,47*                     | -4,96±0,54      | -0,93±0,3*      | -3,4±0,65       |

\*  $p < 0,05$ .

резервуарного анастомоза и реимплантацию мочеточника выполняли реже, чем в группе 2, при этом с одинаковой частотой осуществляли трансуретральную резекцию предстательной железы. В то же время чрескожная пункционная нефростомия в группе 1 применялась чаще – в 6% случаев против 4,5% в группе 2.

Таким образом, не обнаружено статистически значимой разницы между группами по показаниям к оперативным вмешательствам в позднем послеоперационном периоде. Летальные исходы в позднем послеоперационном периоде отсутствовали.

Далее было проведено сравнительное изучение функциональных результатов ИЦП в двух группах больных: у 65 пациентов в ближайшем послеоперационном периоде, у 57 – в отдаленном.

Объективная оценка показателей кислотно-основного состояния в ближайшем периоде после ИЦП показала наличие клинически значимого гиперхлоремического ацидоза у 18 больных. Это осложнение проявлялось повышенной утомляемостью, тошнотой и рвотой у 15 (83,3%) больных, анорексией – у 3 (16,6%), спутанностью сознания вплоть до ступора – у 1 (5,5%). Нарушения сердечно-сосудистой деятельности (снижение сократительной способности миокарда, расширение сосудов), связанные с ацидозом, привели 2 (11,1%) пациентов к сердечной недостаточности и/или гипотензии. Во всех случаях проведена ощелачивающая терапия с выраженным клиническим эффектом. У одного больного с единственной почкой и прогрессирующей хронической почечной недостаточностью наблюдали метаболический ацидоз, потребовавший дренирования искусственного мочевого пузыря уретральным катетером Фолея и назначения ощелачивающих растворов. Установлено, что метаболический ацидоз всегда развивался на фоне хронической почечной недостаточности.

Таким образом, анализ полученных данных показал, что развившийся у 18 (27,7%) больных после ИЦП метаболический гиперхлоремический ацидоз связан с нарушением как функции почек, так и опорожнения кишечного мочевого резервуара.

Показатели кислотно-основного состояния и электролитного баланса крови у наблюдаемых больных в сроки через 15–20 дней и 12 мес. после заместительной ИЦП приведены в табл. 6.

В ранние сроки после операции у пациентов, которым выполнялась ИЦП с использованием укороченного фраг-

мента кишки, гиперхлоремического ацидоза не наблюдали, а имеющийся незначительный дефицит оснований оказался в 2,4 раза ниже, чем у больных, прооперированных по классической методике ( $p < 0,05$ ), у которых также существенно повышался уровень ионов хлора крови (до  $110,2 \pm 0,62$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Остальные показатели электролитного и газового состава крови не выходили за пределы допустимых значений в обеих группах и существенно не различались между собой.

Сведения, отражающие состояние кислотно-основного состояния, электролитного и газового составов крови в отдаленном (через 12 мес.) послеоперационном периоде изучены у 27 (90,0%) больных группы 1 и у 30 (85,7%) – группы 2. Установлено, что в отдаленном после ИЦП периоде показатели кислотно-основного состояния претерпели существенные изменения: так, дефицит оснований снизился в 2 раза в группе 1, в 1,5 раза – в группе 2 (см. табл. 6). Для лечения использовали пероральный прием бикарбоната натрия по 1 столовой ложке 3 раза в день в течение 10 дней под контролем клинических и лабораторных данных. Внутрigrupповые различия по показателям кислотно-основного состояния крови в ближайшем и отдаленном периодах оказались незначительными.

Таким образом, установлено, что в отношении больных с ретенционными изменениями верхних мочевыводящих путей и хронической почечной недостаточностью целесообразно использовать трансплантат длиной 45–60 см. При этом оптимальная протяженность трансплантата, препятствующая развитию метаболических и электролитных нарушений, не должна превышать 35 см.

В то же время представлялось важным изучить состояние уродинамики как нижних, так и верхних мочевыводящих путей у прооперированных пациентов. Частота жалоб, представленных поллакиурией, тазовыми и поясничными болями, а также недержанием мочи, в группе 1 снизилась с 56,6–90,0 до 10,0–13,3%, в группе 2 – с 45,7–85,5 до 8,6–11,4%. Хорошие результаты в отношении купирования дизурии достигнуты в 26 (86,7%) и 31 (88,7%) наблюдениях, удовлетворительные – в 4 (13,3%) и 4 (11,4%) соответственно. Неудовлетворительные результаты операций не зарегистрированы. Данные суточного ритма спонтанных мочеиспусканий в ближайшем послеоперационном периоде после ИЦП приведены в табл. 7.

Из табл. 7 видно, что пациенты группы 1 мочились достоверно чаще, чем в группе 2. Частота ночных моче-

Т а б л и ц а 7

Данные суточного ритма спонтанных мочеиспусканий в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах

| Показатель                                 | Референсные значения | Период времени после илеоцистопластики |                 |                 |                 |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                            |                      | через 15–20 дней                       |                 | через 12 мес.   |                 |
|                                            |                      | группа 1 (n=27)                        | группа 2 (n=30) | группа 1 (n=27) | группа 2 (n=30) |
| Число суточных мочеиспусканий, раз         | 3–8                  | 10,3±0,41                              | 8,4±0,29*       | 10,1±0,38       | 8,2±0,26*       |
| Функциональная емкость мочевого пузыря, мл | 150–350              | 175,7±7,2                              | 217,3±8,3*      | 351,2±44,5      | 442,5±35,3*     |
| Объем остаточной мочи, мл                  | 0–50                 | 58,8±4,7                               | 79,6±6,8*       | 42,3±3,9        | 52,7±2,7*       |
| Ночное мочеиспускание, раз                 | 0–1                  | 2,2±0,17                               | 2,0±0,18        | 1,9±0,13        | 1,8±0,11        |

\*  $p<0,05$ .

испусканий зарегистрирована на одинаковом уровне в обеих группах (дважды). Объем единовременно выпущенной мочи соответствовал физиологической норме, но при этом оказался существенно ниже в группе 1. В то же время обнаружены статистически значимые различия в объеме остаточной мочи: худший показатель отмечен в группе 2.

По прошествии 12 мес. после операции суточный ритм спонтанных мочеиспусканий остался на прежнем уровне. Прерывать ночной сон, чтобы помочиться, также приходилось дважды, однако отмечалось существенное увеличение объема единовременно выпущенной мочи, который в основной группе оказался статистически значимо ниже. Объем остаточной мочи в отдаленном послеоперационном периоде уменьшился в обеих группах, но при этом оказался существенно выше у пациентов, прооперированных по классической методике.

Количественная оценка симптомов нижних мочевыводящих путей по шкалам простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score, I-PSS) и качества жизни (Quality of Life, QoL) проведена через 12 мес. после ИЦП. Установлено, что после операции сохранялась умеренная степень нарушений функции нижних мочевыводящих путей в обеих группах. Суммарный балл I-PSS в среднем составил  $12,1\pm0,9$  в группе 1 и  $11,4\pm1,0$  – в группе 2, что существенно отличалось от исходных показателей. После операции большинство пациентов отмечали удовлетворительное качество жизни, оценка которого не превышала 2 баллов из 6 возможных в обеих группах. В целом использование короткого отрезка кишечного трансплантата не приводило к ухудшению функции искусственного резервуара по сравнению с традиционной методикой.

Более точными и объективными методами оценки достигнутых результатов являются уродинамические. Сравнительные результаты цистометрии в фазе накопления у пациентов с малым мочевым пузырем после ИЦП укороченным и стандартным кишечным сегментом приведены в

табл. 8.

Из табл. 8 следует, что показатели максимальной цистометрической емкости оказались статистически значимо выше в группе больных после ИЦП кишечным трансплантатом стандартной длины ( $p<0,05$ ). Объем мочевого пузыря при первом позыве к мочеиспусканию в группе 1 составил  $275,0\pm31,0$  мл против  $375,6\pm22,7$  в группе 2 ( $p<0,05$ ). Несколько более высокие значения внутрипросветного давления при первом позыве, максимальной цистометрической емкости и максимального сокращения неоцистиса наблюдали в группе 1.

Во всех случаях созданный кишечный резервуар отличался хорошей растяжимостью, количественное значение которой через 12 мес. достигало  $38,9\pm4,3$  мл/см водн.ст. в группе 1; несколько более высокие показатели достигнуты в группе 2 –  $44,2\pm8,3$  мл/см водн.ст. ( $p<0,05$ ). Через 12 мес. после ИЦП укороченным кишечным трансплантатом наблюдали статистически значимо меньшие объемные параметры при увеличении показателей внутрирезервуарного давления. Внутрирезервуарное давление при первом позыве, максимальная цистометрическая емкость и максимальное сокращение кишечного пузыря в 1-й группе не имели существенных отличий от показателей 2-й группы. Сравнительный анализ данных урофлоуметрии выявил некоторые особенности (табл. 9).

Установлено, что через 12 мес. после операции максимальная скорость потока мочи оказалась достоверно ниже у пациентов группы 2 и составила  $15,8\pm3,6$  мл/с против  $18,8\pm3,1$  в группе 1 ( $p<0,05$ ). Время мочеиспускания было существенно больше после ИЦП с использованием стандартного отрезка подвздошной кишки –  $38,4\pm5,5$  против  $33,2\pm4,8$  с после применения укороченного сегмента. Аналогичные результаты зарегистрированы при изучении времени задержки мочеиспускания: в группе 2 оно оказалось достоверно большим. Статистически значимые межгруп-

Т а б л и ц а 8

Значения уродинамических показателей через 12 мес. после илеоцистопластики

| Показатель                                                                    | Группа 1 (n=27) | Группа 2 (n=30) |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Объем первого позыва, мл                                                      | 275,0±31,0      | 375,6±22,7*     |
| Максимальная цистометрическая емкость, мл                                     | 440,1±48,7      | 521,5±52,3*     |
| Внутрипросветное давление неоцистиса при первом позыве, см водн.ст.           | 20,5±1,02       | 18,3±4,1        |
| Внутрипросветное давление неоцистиса при максимальной емкости, см водн.ст.    | 36,8±0,8        | 33,8±3,2*       |
| Внутрипросветное давление неоцистиса при максимальном сокращении, см водн.ст. | 49±4,9          | 48,1±6,6        |
| Комплаентность неоцистиса, мл/см водн.ст.                                     | 38,9±4,3        | 44,2±8,3*       |

\*  $p<0,05$ .





to 12 (26.7%) in the control group. Severe complications of IVa and IVb grades were documented with the same frequency in both groups, in one case each. Complications of V grade (death) were recorded only in the group 2. Late complications were registered in 63 out of 94 patients. In group 1, there were 26 complications (16 somatic and 10 surgical), while in group 2, a total of 37 complications (24 somatic and 13 surgical) were seen, which indicates a significant higher rate in the control group ( $p<0.05$ ). In group 1, transurethral resection of urethral-enteric anastomosis and ureteral reimplantation were performed less frequently than in group 2, while transurethral resection of the prostate was done with the same frequency. At the same time, percutaneous nephrostomy was required more often in the group 1 (6% vs. 4.5% in the group 2).

After intestinal cystoplasty with a shortened fragment of the ileum, the voiding volume was significantly lower but corresponded to the physiological value (more than 150 ml). In this group, there was sufficient capacity of neobladder with a minimum amount of residual urine, effective emptying, satisfactory urinary continence, and low intraluminal pressure, which contributes to the protection of kidneys from reservoir-ureteral-pelvic reflux. The serum chloride level after surgery was  $106.2\pm0.4$  in the group 1 compared to  $109.7\pm0.3$  in the group 2, while base excess was  $-0.93\pm0.3$  and  $-3.4\pm0.65$ , respectively ( $p<0.05$ ).

Conclusion: Early serious postoperative complications according to Clavien-Dindo were registered with approximately the same frequency in both groups, while late complications developed significantly more often in the group 2. The urodynamic parameters of a neobladder formed from ileum segment of 30-35 cm are satisfactory. In addition, a decrease in the length of the intestinal segment prevents the development of hyperchloremic metabolic acidosis.

Key words: *ileocystoplasty, contracted bladder, tuberculosis, metabolic acidosis.*

Authors declare no conflict of interests. For citation: Chotchaev R.M., Zuban O.N., Prokopovich M.A. Analysis of surgical complications of

reconstructive plastic surgery according to the Clavien-Dindo classification. *Urologia*. 2023;3:70–77

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.70-77>

#### Информация об авторах:

Чотчаев Р.М. — д.м.н., заведующий филиалом по ЮВАО ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института РУДН, Москва, Россия; e-mail: [radmir48@mail.ru](mailto:radmir48@mail.ru)

Зубань О.Н. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия; e-mail: [pan\\_zuban@msn.com](mailto:pan_zuban@msn.com)

Прокопович М.А. — к.м.н., заведующий туберкулезным внегочечным отделением (уронефрологическим) клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия; e-mail: [maximprokopovich@gmail.com](mailto:maximprokopovich@gmail.com)

#### Author information:

Chotchaev R.M. — Ph.D, MD, The branch manager of the Moscow Scientific and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; Assistant Professor at the Department of Infectious Diseases with courses of Epidemiology and Phthisiology of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; E-mail: [radmir48@mail.ru](mailto:radmir48@mail.ru)

Zuban O.N. — Ph.D., MD, professor, Deputy head physician on medical care of Clinic No2 of Moscow Scientific and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; e-mail: [pan\\_zuban@msn.com](mailto:pan_zuban@msn.com)

Prokopovich M.A. — Ph.D., Head of the Tuberculosis extrapulmonary department (uronephrological) of Clinic No2 of Moscow Scientific and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; e-mail: [maximprokopovich@gmail.com](mailto:maximprokopovich@gmail.com)

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

А. А. Камалов<sup>1,2</sup>, О. Ю. Нестерова<sup>1</sup>, В. Ю. Мареев<sup>1,2</sup>, Я. А. Орлова<sup>1,2</sup>, Ю. В. Мареев<sup>1,3</sup>,  
Ю. Л. Беграмбекова<sup>1,2</sup>, З. Ш. Павлова<sup>1</sup>, А. Г. Плисюк<sup>1,2</sup>, Л. М. Самоходская<sup>1,2</sup>,  
Е. А. Мершина<sup>1,2</sup>, Д. А. Охоботов<sup>1,2</sup>, А. А. Стригунов<sup>1,2</sup>, Д. Д. Цурская<sup>1</sup>

## АНДРОГЕННЫЙ СТАТУС МУЖЧИН ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19: РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА И ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОНА [В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ОСНОВАТЕЛЬ (ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА)]

<sup>1</sup> Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Автор для связи: О. Ю. Нестерова — врач-уролог, стажер-исследователь научного отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: oy.nesterova@gmail.com

*Цель:* целью настоящего исследования стала оценка влияния андрогенного статуса мужчин на тяжесть течения и исходы (перевод пациентов в ОРИТ или смерть) при COVID-19, потребовавшего госпитального лечения.

*Материалы и методы.* В исследование был включен 151 госпитализированный мужчина с подтвержденным диагнозом COVID-19. Для объективизации тяжести клинического состояния использовалась оригинальная Шкала оценки клинического состояния больных коронавирусной инфекцией ШОКС-КОВИД, включившая одновременно тяжесть клинического состояния (гипертермия, одышка, сатурация кислорода, потребность в ИВЛ), степень воспаления (СРБ), маркеры тромбообразования (Д-димер), степень поражения легких по данным КТ. Пациентам проводилось исследование общего анализа крови, биохимических показателей, КТ легких и исследование уровня тестостерона (Т) и дигидротестостерона (ДГТ).

*Результаты.* Дефицит Т наблюдался у 46,4% (70/151 мужчина) пациентов. При этом дефицит ДГТ наблюдался лишь у 14,4% (18/125 мужчин) пациентов. У больных с уровнем Т ниже медианы отмечалось значимое повышение факторов воспаления (СРБ, индекс лимфоциты/СРБ), маркеров тромбообразования (Д-димер и фибриноген), большая площадь поражения легких при поступлении, по данным КТ, — 25,75 против 11,95% ( $p < 0,001$ ), количество баллов по ШОКС-КОВИД — 7 (IQR — 5–10) против 5 (IQR — 3–7) ( $p < 0,001$ ) и длительность лечения в стационаре (разница — 3 дня,  $p < 0,001$ ) по сравнению с группой пациентов с уровнем Т выше медианы. При этом уровень Т не имел корреляции с возрастом. Уровень ДГТ имел слабую обратную корреляцию с возрастом пациентов, но не с основными маркерами тяжести течения COVID-19, включая количество баллов по ШОКС-КОВИД. При проведении многофакторного регрессионного анализа показано, что ШОКС-КОВИД является наиболее значимым предиктором попадания в ОРИТ, в то время как ассоциации уровней Т и ДГТ с исходами при COVID-19 обнаружено не было. Однако было установлено, что концентрация Т даже с учетом поправки на возраст имеет слабую обратную ассоциацию с тяжестью течения болезни и количеством баллов ШОКС-КОВИД ( $p = 0,041$ ). Анализ оценки направленных ациклических графов позволяет предположить главную роль тяжести COVID-19 в снижении андрогенной функции и концентрации Т, при котором теряется его противовоспалительные эффекты. Никаких взаимосвязей между концентрацией ДГТ, количеством баллов по ШОКС-КОВИД и прогнозом COVID-19 не выявлено. Заключение. ШОКС-КОВИД является наиболее чувствительным предиктором исхода COVID-19 у госпитализированных мужчин, в том числе с учетом возраста. Т и ДГТ непосредственно не оказывают влияния на исходы заболевания. Большая тяжесть течения инфекции и увеличение баллов по ШОКС-КОВИД ассоциированы со снижением концентрации Т, ослаблением его противовоспалительных и антицитокиновых эффектов, что опосредованно ухудшает прогноз пациентов мужчин с новой коронавирусной инфекцией, находящихся на госпитальном лечении. Для ДГТ такие взаимосвязи отсутствуют.

**Ключевые слова:** тестостерон, дигидротестостерон, COVID-19

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Камалов А.А., Нестерова О.Ю., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Павлова З.Ш., Плисюк А.Г., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Охоботов Д.А., Стригунов А.А., Цурская Д.Д. Андрогенный статус мужчин при тяжёлом течении COVID-19: роль тестостерона и дигидротестостерона [в рамках программы ОСНОВАТЕЛЬ (Особенности течения НОвой коронавирусной инфекции и ВАрианты ТЕрапии БОльных в зависимости от андрогенного статуса)]. Урология. 2023;3:78–86  
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.78-86>

**Введение.** С самого начала развития пандемии новой коронавирусной инфекции было обращено внимание на гендерные различия в опасности развития и тяжести клинического течения инфекции [1]. На сегодняшний день общепринято, что одним из факторов риска более тяжелого течения COVID-19 является мужской пол [2].

Важной причиной возникающих гендерных различий и большей опасности как развития COVID-19 у мужчин, так и более тяжелого клинического течения может быть ускоренное проникновение вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки легочных альвеол, что сопровождается быстрым нарастанием вирусемии [1]. Два основных рецептора, необходимых для проникновения вирусов в клетки, — это «заякоренный» на клеточной мембране ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа (АПФ2) и трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (TMPRSS2) [3]. Еще в «доковидное» время было известно, что андрогеновый рецептор является главным регулятором транскрипции TMPRSS2, увеличивая ее концентрацию при активации андрогенами [3]. В условиях *in vitro* показано, что экспрессия как АПФ2, так и TMPRSS2 увеличивается под действием активного метаболита тестостерона (Т), дигидротестостерона (ДГТ) [4]. Поэтому на ранних этапах изучения новой коронавирусной инфекции именно **повышение** андрогенного статуса мужчин связали с более тяжелым течением COVID-19 [5, 6]. Ретроспективный анализ ряда нерандомизированных исследований, в том числе и проведенных нашей группой, показал, что андрогендепривационная терапия (АДТ), результатом которой является **снижение** концентрации ДГТ, улучшение течения аденомы и рака простаты, ассоциируется с меньшим риском развития новой коронавирусной инфекции [7, 8]. Тому же было посвящено исследование БИСКВИТ, выполненное в клинике МНОЦ МГУ в 2020 г. [9]. При раннем начале лечения COVID-19 комбинацией бромгексина, блокирующего активность TMPRSS2 [10], и спиронолактона, обладающего неспецифическим антиандрогенным действием, снижающим уровни Т, и ДГТ, и активность как АПФ-2, так и TMPRSS2 имела место более быстрая нормализация клинического состояния [9].

Однако у больных уже развившейся новой коронавирусной инфекцией, особенно с поражением легких, и требующей госпитального лечения, закономерности меняются. В этом случае снижение андрогенного статуса, определявшееся в основном по уровню Т, ассоциировано с неблагоприятным течением заболевания [11, 12]. Исследования нашей группы продемонстрировали, что низкий уровень Т у мужчин, госпитализированных с умеренно-тяжелым и тяжелым течением COVID-19 был ассоциирован с более выраженными инфильтративными изменениями в легких, высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), Д-димера и требовал более длительного и интенсивного лечения в госпитале [13]. Данные относительно взаимосвязи ДГТ как возможного звена патогенеза COVID-19 с тяжестью течения и прогнозом при новой коронавирусной инфекции практически отсутствуют. В одном из исследований было показано, что для пациентов с COVID-19 в ОПРИТ характерен более низкий уровень ДГТ по сравнению со здоровыми добровольцами, однако основное внимание в этой работе было также сосредоточено на Т [14]. Мы попытались восполнить этот пробел одновременным анализом уровней как Т, так и ДГТ у больных мужчин, госпитализированных с COVID-19 в клинику МНОЦ МГУ.

Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка влияния андрогенного статуса (Т и ДГТ) у мужчин

на тяжесть течения и исходы COVID-19 умеренно-тяжелого и тяжелого течения.

**Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное исследование были включены мужчины ( $n=151$ ), госпитализированные в Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова в период с 21 апреля 2020 по 13 июня 2020 г. с подтвержденным COVID-19 (по результатам положительного ПЦР-теста из носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2), у которых были определены уровни Т и ДГТ в плазме крови.

Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии были использованы две шкалы: Шкала тяжести дистресс-синдрома NEWS-2 [15], модернизированная для пациентов с COVID-19 [10], и наша оригинальная Шкала оценки клинического состояния больных коронавирусной инфекцией (ШОКС-КОВИД) [16].

Исследование уровня биохимических показателей было оценено при поступлении и через 12 (+/-2) дней или при выписке пациентов, если она произошла ранее. Компьютерная томография (КТ) легких и органов грудной клетки выполнена на 32-м срезовом компьютерном томографе Somatom Scope (Siemens ФРГ). Для количественного анализа инфильтративных изменений легких при COVID-19 применялись программы «Мультивокс» (разработчик — компания «Гаммамед», Москва) и «Botkin.AI» (разработчик — компания «Интелоджик», Москва). Методика исследования подробно описана в наших предыдущих статьях [9, 17].

Определение сывороточной концентрации Т было проведено с помощью автоматического анализатора Roche Cobas 6000 методом иммунохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys Testosterone II. Референсные значения, как и вся остальная информация по тест-системе Elecsys Testosterone II для определения уровня общего Т в крови, была получена из инструкции производителя, которая прилагается к тест-системе. Нижней границей нормы содержания Т в плазме крови мужчин в соответствии с инструкцией к тест-системе были 2,49 нг/мл у больных моложе 50 лет (диапазон — 2,49–8,36 нг/мл) и 1,93 нг/мл у лиц старше 50 лет (диапазон — 1,93–7,40 нг/мл).

Определение сывороточной концентрации ДГТ выполнено с использованием иммуноферментного анализа Elecsys Testosterone II Immunoassay (analyzer Roche Cobas 6000). Референсные значения, как и вся остальная информация по тест-системе для определения сывороточной концентрации ДГТ в крови, получена из инструкции производителя, которая прилагается к тест-системе. Нижней и верхней границей нормы содержания ДГТ в плазме крови у мужчин в соответствии с инструкцией к тест-системе были значения 175 и 1204 пг/мл соответственно.

**Статистический анализ.** Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана и 25%; 75%) в случае ненормально распределенных данных и в виде среднего значения и стандартного отклонения (СО) в случае нормального распределения. Сравнение количественных признаков между группами проведено с использованием критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении данных и при помощи Т-критерия Стьюдента при нормальном распределении. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), а также двусторонне-



го точного теста Фишера. Для оценки корреляции использовался коэффициент корреляции Спирмана. Для регрессионного анализа использовались логистическая регрессия (в случае бинарной зависимой переменной) и линейная регрессия (в случае непрерывной зависимой переменной). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В общей выборке пациентов – мужчин с COVID-19 ( $n=151$ ) – медиана Т оказалась равной 2,15 нг/мл (IQR – 1,21–3,42). Дефицит Т наблюдался у 70 (46,4%) пациентов. Медиана ДГТ (измеренного у 125 пациентов) составила 374,00 пг/мл (IQR – 242,70–557,90). При этом дефицит ДГТ наблюдался лишь у 18 (14,4%) пациентов, в то время как у 85,6% мужчин, заболевших новой коронавирусной инфекцией, ДГТ оставался в пределах нормальных значений. В табл. 1 представлены результаты сравнения

показателей между группами пациентов, разделенных в соответствии с концентрацией Т – выше ( $n=75$ ) и ниже ( $n=76$ ) медианы, а также в соответствии с концентрацией ДГТ – выше ( $n=63$ ) и ниже ( $n=62$ ) медианы.

В ходе анализа для Т было показано, что у пациентов со сниженным уровнем Т все показатели системного воспаления (СРБ, лейкоциты, нейтрофилы, индекс Нейтрофилы/лимфоциты, соотношение лимфоциты/СРБ) были значимо повышены по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т. К концу наблюдения по большинству показателей различия сохранялись, но были менее выражены. Аналогично риск тромбозов, определяемый по показателям Д-димера и фибриногена, оказался значимо выше у пациентов со сниженным уровнем Т. У мужчин со сниженным уровнем Т площадь поражения легких по КТ

Т а б л и ц а 1

Результаты сравнения показателей между пациентами с Т ниже и выше медианы; ДГТ ниже и выше медианы

|                                                                                                | Т ниже<br>медианы ( $n=76$ ) | Т выше<br>медианы ( $n=75$ ) | $P$    | ДГТ ниже<br>медианы ( $n=62$ ) | ДГТ выше<br>медианы ( $n=63$ ) | $P$    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|--------------------------------|--------------------------------|--------|
| <b>Клинические характеристики</b>                                                              |                              |                              |        |                                |                                |        |
| Возраст, лет, медиана (IQR)                                                                    | 58,00 (47,00–67,00)          | 58,00 (39,00–70,00)          | 0,598  | 64,00 (52,00–73,00)            | 51,00 (39,00–59,00)            | <0,001 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , медиана (IQR)                                                         | 29,37 (25,95–33,03)          | 28,69 (25,40–32,32)          | 0,233  | 27,68 (25,62–30,68)            | 30,19 (25,83–33,26)            | 0,046  |
| Тестостерон, нг/мл, медиана (IQR)                                                              | 1,22 (0,78–1,59)             | 3,42 (2,64–4,75)             | <0,001 | 1,44 (0,93–2,98)               | 2,05 (1,38–3,30)               | 0,127  |
| Дигидротестостерон, пг/мл, медиана (IQR)                                                       | 369,20 (230,95–575,10)       | 379,10 (242,70–557,90)       | 0,620  | 242,25 (151,40–323,10)         | 557,90 (465,20–798,20)         | <0,001 |
| АГ, % ( $n$ )*                                                                                 | 52,63 (40)                   | 52,7 (39)                    | 0,993  | 59,02 (36)                     | 47,62 (30)                     | 0,204  |
| ИБС, % ( $n$ )**                                                                               | 14,47 (11)                   | 13,51 (10)                   | 0,865  | 18,03 (11)                     | 7,94 (5)                       | 0,159  |
| СД, % ( $n$ )**                                                                                | 19,74 (15)                   | 10,81 (8)                    | 0,129  | 16,39 (10)                     | 12,70 (8)                      | 0,742  |
| Онкологические заболевания, % ( $n$ ***)                                                       | 5,26 (4)                     | 4,05 (3)                     | 1,000  | 8,20 (5)                       | 3,17 (2)                       | 0,269  |
| <b>Контрольная точка 1 – данные при поступлении</b>                                            |                              |                              |        |                                |                                |        |
| Поражение легких по КТ, %, медиана (IQR)                                                       | 25,75 (7,90–49,70)           | 11,95 (4,30–29,45)           | <0,001 | 20,20 (5,80–45,80)             | 17,30 (5,90–36,80)             | 0,593  |
| СРБ, мг/л, медиана (IQR)                                                                       | 88,12 (45,54–147,45)         | 40,22 (10,80–86,96)          | <0,001 | 48,78 (17,35–98,27)            | 67,67 (23,01–130,01)           | 0,059  |
| Д-димер, мкг/мл, медиана (IQR)                                                                 | 0,76 (0,40–1,14)             | 0,42 (0,28–0,96)             | 0,023  | 0,76 (0,37–1,37)               | 0,54 (0,31–1,07)               | 0,316  |
| Фибриноген, г/л, среднее±CO                                                                    | 6,16±1,72                    | 5,35±1,61                    | 0,005  | 5,46±1,86                      | 5,99±1,34                      | 0,078  |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л, медиана (IQR)                                                   | 6,18 (4,87–7,58)             | 5,52 (3,77–6,48)             | 0,004  | 5,37 (4,26–6,89)               | 6,12 (4,06–7,37)               | 0,210  |
| Нейтрофилы (Н), 10 <sup>9</sup> /л, медиана (IQR)                                              | 4,48 (2,97–6,21)             | 3,55 (2,21–4,62)             | 0,002  | 3,65 (2,72–5,33)               | 4,15 (2,60–5,57)               | 0,444  |
| Лимфоциты (Л), 10 <sup>9</sup> /л, медиана (IQR)                                               | 1,19 (0,82–1,61)             | 1,14 (0,88–1,65)             | 0,457  | 1,15 (0,72–1,62)               | 1,20 (0,91–1,65)               | 0,213  |
| Индекс Н/Л, медиана (IQR)                                                                      | 3,75 (2,30–6,27)             | 2,97 (1,86–4,47)             | 0,014  | 3,43 (2,13–5,61)               | 3,16 (2,10–4,96)               | 0,731  |
| Индекс Л/СРБ, медиана (IQR)                                                                    | 15 (6–32)                    | 28 (13–100)                  | <0,001 | 23 (11–72)                     | 17 (9–46)                      | 0,241  |
| Шкала NEWS-2                                                                                   | 3,00 [1,00;5,00]             | 4,00 [2,00;7,50]             | 0,004  | 3,00 [2,00;6,00]               | 4,00 [2,00;7,00]               | 0,275  |
| ШОКС–КОВИД, баллы, медиана (IQR)                                                               | 7,00 (5,00–10,00)            | 5,00 (3,00–7,00)             | <0,001 | 7,00 (4,00–8,50)               | 5,00 (4,00–9,00)               | 0,805  |
| <b>Контрольная точка 2 – данные через 12+/-2 дня или при выписке, если она наступала ранее</b> |                              |                              |        |                                |                                |        |
| СРБ, мг/л, медиана (IQR)                                                                       | 9,74 (4,19–20,77)            | 5,37 (3,22–17,94)            | 0,058  | 7,78 (2,92–20,84)              | 7,57 (3,59–16,87)              | 0,965  |
| Д-димер, мкг/мл, медиана (IQR)                                                                 | 0,73 (0,50–1,22)             | 0,49 (0,25–1,27)             | 0,041  | 0,66 (0,30–1,63)               | 0,61 (0,31–1,02)               | 0,254  |
| Фибриноген, г/л, среднее±CO                                                                    | 5,59±1,65                    | 4,87±1,60                    | 0,05   | 5,24±1,56                      | 5,48±1,76                      | 0,566  |
| WBC, 10 <sup>9</sup> /л, медиана (IQR)                                                         | 6,24 (5,11–8,44)             | 5,72 (4,25–6,62)             | 0,012  | 6,25 (4,92–8,44)               | 5,92 (4,58–6,73)               | 0,249  |
| Нейтрофилы (Н), 10 <sup>9</sup> /л, медиана (IQR)                                              | 3,50 (2,45–5,73)             | 2,89 (2,10–4,04)             | 0,019  | 3,29 (2,13–5,19)               | 3,00 (2,27–3,28)               | 0,357  |
| Лимфоциты (Л), 10 <sup>9</sup> /л, медиана (IQR)                                               | 1,77 (1,12–2,13)             | 1,66 (1,30–2,34)             | 0,283  | 1,65 (1,12–2,19)               | 1,94 (1,42–2,27)               | 0,061  |
| Индекс Н/Л, медиана (IQR)                                                                      | 1,81 (1,36–4,05)             | 1,62 (1,10–2,07)             | 0,021  | 1,86 (1,36–3,76)               | 1,62 (1,24–1,93)               | 0,074  |
| Индекс Л/СРБ, медиана (IQR)                                                                    | 170 (70–450)                 | 340 (90–600)                 | 0,034  | 180 (39–641)                   | 262 (96–528)                   | 0,405  |
| <b>Исходы</b>                                                                                  |                              |                              |        |                                |                                |        |
| Прием ГКС, % ( $n$ )*                                                                          | 27,03 (20)                   | 8,33 (6)                     | 0,003  | 27,87 (17)                     | 14,75 (9)                      | 0,077  |
| Длительность госпитализации, дней, медиана (IQR)                                               | 13,00 (10,00–17,50)          | 10,00 (7,00–14,00)           | 0,002  | 12,00 (10,00–17,00)            | 11,00 (7,00–15,00)             | 0,071  |
| ТЭЛА/тромбоз, % ( $n$ ***)                                                                     | 5,26 (4)                     | 4,17 (3)                     | 1,000  | 8,20 (5)                       | 3,28 (2)                       | 0,439  |
| Попадание в ОРИТ, % ( $n$ )*                                                                   | 23,68 (18)                   | 9,33 (7)                     | 0,018  | 20,97 (13)                     | 12,70 (8)                      | 0,216  |
| Пребывание ОРИТ, дней, медиана (IQR)                                                           | 12,50 (4,00–21,00)           | 12,00 (3,00–16,00)           | 0,717  | 16,00 (12,00–28,00)            | 5,00 (2,50–13,00)              | 0,036  |
| Необходимость ИВЛ, % ( $n$ )**                                                                 | 15,79 (12)                   | 4,00 (3)                     | 0,032  | 17,74 (11)                     | 4,76 (3)                       | 0,044  |
| Длительность ИВЛ, дней, медиана (IQR)                                                          | 13,00 (9,00–17,00)           | 8,00 (0,00–33,00)            | 0,554  | 13,00 (9,00–33,00)             | 13,00 (9,00–37,00)             | 0,876  |
| Летальный исход, % ( $n$ ***)                                                                  | 6,58 (5)                     | 2,67 (2)                     | 0,442  | 6,45 (4)                       | 3,17 (2)                       | 0,440  |

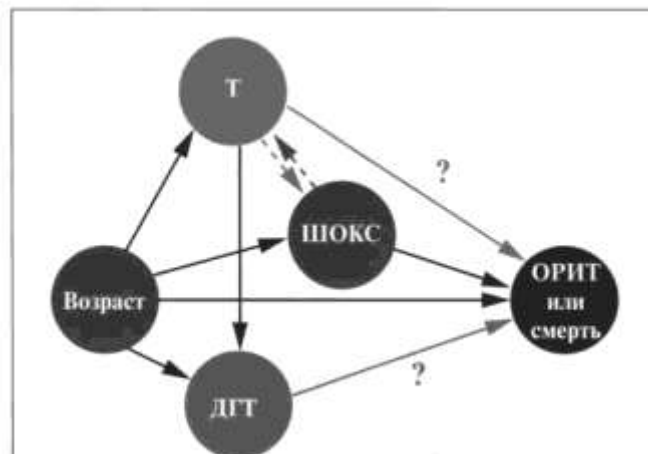
\* –  $\chi^2$ , \*\* –  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, \*\*\* критерий Фишера.

была более, чем вдвое больше (25,75 против 11,95%), по сравнению с пациентами с нормальной концентрацией Т. Клиническая тяжесть состояния по шкале NEWS-2 ( $<0,002$ ) и общая оценка тяжести пациентов по шкале ШОКС-КОВИД ( $p<0,001$ ) были значимо выше в группе пациентов с уровнем Т ниже медианы.

В этой группе значимо чаще назначались кортикостероиды и пациенты со сниженным уровнем Т значимо чаще попадали в ОРИТ, требовали ИВЛ и проводили в стационаре на 3 суток больше ( $<0,002$ ) до нормализации состояния.

Мужчины, заболевшие COVID-19, с уровнем ДГТ ниже медианы были значительно старше, с меньшим индексом массы тела, чем пациенты с уровнем ДГТ выше медианы. В отношении воспалительных маркеров и маркеров тромбообразования, тяжести клинического состояния (шкала NEWS-2) и общей тяжести течения COVID-19 (шкала ШОКС-КОВИД) значимых различий в двух группах в зависимости от концентрации ДГТ как при поступлении, так и в динамике обнаружено не было. Пациенты с уровнем ДГТ ниже медианы попадали в ОРИТ с такой же частотой, как и с сохранным уровнем ДГТ, но проводили в ОРИТ значимо больше времени и значимо чаще переводились на ИВЛ. Частота назначения кортикостероидов и длительность пребывания в стационаре в группах в зависимости от уровня ДГТ значимо не различались.

Результаты анализа корреляций между уровнями Т и ДГТ, с одной стороны, и клиническими характеристиками и показателями, характеризующими особенности проявления новой коронавирусной инфекции, с другой, представлены в табл. 2. Показано, что **низкий уровень Т ассоциируется с более выраженными воспалительными процессами**. Для ДГТ практически отсутствовали корреляции с проявлениями COVID-19. Исключение составляет слабая положительная корреляция с уровнем СРБ, что может с осторожностью трактоваться как **большая выраженность воспаления при более высоком уровне ДГТ**. На основании полученных результатов и данных литературы сформирован ориентированный ациклический граф для необходимости перевода пациентов в ОРИТ или смерти (см. рисунок).



Примечание: данный рисунок представляет из себя два ориентированных ациклических графа имеющих единственную разницу – направление стрелки от Т к ШОКС или от ШОКС к Т. Подробнее в тексте.

**Рисунок. Ориентированный ациклический граф факторов для перевода в ОРИТ или смерти пациентов мужчин с умеренно тяжелым или тяжелым течением COVID-19**

Черные линии демонстрируют очевидные доказанные связи, а линии со знаками вопросов – те зависимости, которые явились предметом данного исследования. Особенностью стало то, что в качестве интегрального показателя тяжести проявлений новой коронавирусной инфекции использовалась оригинальная шкала ШОКС-КОВИД.

Многофакторные логистические регрессионные модели, описывающие вероятность более тяжелого течения COVID-19, выражающегося в необходимости перевода пациентов в ОРИТ, и смерти с учетом концентрации Т и ДГТ, представлены в табл. 3.

Первая модель (чувствительность – 57,1%) включила кроме возраста и тяжести COVID-19 по ШОКС-КОВИД и концентрацию Т. Как видно, ни уровень Т, ни возраст не

Результаты анализа корреляций для тестостерона и дигидротестостерона

Т а б л и ц а 2

|                                                     | $r$ (Т) | $p$      | $r$ (ДГТ) | $p$      |
|-----------------------------------------------------|---------|----------|-----------|----------|
| <b>Клинические характеристики</b>                   |         |          |           |          |
| Возраст, лет                                        | -0,113  | 0,168    | -0,391    | $<0,001$ |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                              | -0,184  | 0,027    | 0,168     | 0,068    |
| <b>Контрольная точка 1 – данные при поступлении</b> |         |          |           |          |
| Поражение легких по КТ, %, медиана (IQR)            | -0,238  | 0,008    | -0,019    | 0,833    |
| СРБ, мг/л                                           | -0,310  | $<0,001$ | 0,215     | 0,016    |
| Д-димер, мкг/мл                                     | -0,154  | 0,060    | -0,091    | 0,316    |
| Фибриноген, г/л                                     | -0,051  | 0,707    | 0,223     | 0,132    |
| Лейкоциты, $10^9/л$                                 | -0,178  | 0,028    | 0,105     | 0,242    |
| Нейтрофилы, $10^9/л$                                | -0,194  | 0,017    | 0,088     | 0,328    |
| Лимфоциты, $10^9/л$                                 | 0,025   | 0,763    | 0,056     | 0,534    |
| Индекс Н/Л, медиана (IQR)                           | -0,157  | 0,080    | 0,025     | 0,779    |
| Индекс Л/СРБ, медиана (IQR)                         | 0,218   | 0,015    | -0,169    | 0,064    |
| NEWS-2, баллы, медиана (IQR)                        | -0,264  | 0,003    | -0,119    | 0,187    |
| ШОКС-КОВИД, баллы, медиана (IQR)                    | -0,344  | $<0,001$ | 0,050     | 0,584    |
| <b>Исходы</b>                                       |         |          |           |          |
| Длительность госпитализации, дней                   | -0,321  | $<0,001$ | -0,159    | 0,077    |
| Пребывание ОРИТ, дней                               | -0,275  | 0,183    | -0,383    | 0,087    |
| Длительность ИВЛ, дней                              | -0,182  | 0,471    | 0,182     | 0,534    |

Т а б л и ц а 3

Многофакторные логистические регрессионные модели для точки «ОРИТ или смерть» с учетом концентрации Т и ДГТ

|                                                     | ОШ (95%ДИ)          | p      |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------|
| <b>ОРИТ</b>                                         |                     |        |
| <i>Модель 1, чувствительность 57,1%, p&lt;0,001</i> |                     |        |
| ШОКС-КОВИД                                          | 2,016 (1,480–2,747) | <0,001 |
| Возраст                                             | 1,054 (0,998–1,114) | 0,060  |
| Т                                                   | 0,973 (0,674–1,405) | 0,885  |
| <i>Модель 2, чувствительность 4%, p=0,003</i>       |                     |        |
| Возраст                                             | 1,040 (1,008–1,076) | 0,017  |
| Т                                                   | 0,720 (0,501–0,959) | 0,045  |
| <i>Модель 3, чувствительность 61,9%, p&lt;0,001</i> |                     |        |
| ШОКС-КОВИД                                          | 2,195 (1,551–3,105) | <0,001 |
| ДГТ                                                 | 0,998 (0,995–1,000) | 0,080  |
| Возраст                                             | 1,039 (0,982–1,098) | 0,181  |
| <i>Модель 4, чувствительность 61,9%, p&lt;0,001</i> |                     |        |
| ШОКС-КОВИД                                          | 2,212 (1,550–3,156) | <0,001 |
| Возраст                                             | 1,039 (0,983–1,100) | 0,177  |
| Т                                                   | 1,045 (0,722–1,511) | 0,817  |
| ДГТ                                                 | 0,998 (0,995–1,000) | 0,078  |

определяли риск неблагоприятного течения новой корона-вирусной инфекции. Главным значимым фактором пере-вода пациентов в ОРИТ или смерти явилась шкала ШОКС-КОВИД: при увеличении на каждый дополнительный балл шансы на неблагоприятный исход возрастали более, чем вдвое (ОШ=2,016; 95% ДИ=1,480–2,747;  $p<0,001$ ).

С учетом выявленной корреляции между уровнем Т и тяжестью проявлений болезни по ШОКС-КОВИД возмож-но предположить два варианта зависимости переменных, представленных на рис. 1 в виде цветных пунктирных линий. Если предположить главенство тяжести течения COVID-19 и проявлений болезни, сопровождавшейся снижением уровня Т, то зависимость представлена зеленой пунктирной линией. В этом случае наша первая модель многофакторных связей будет корректной. Но нельзя исключать и обратного, что низкий уровень Т определяет тяжесть проявлений болезни (красная пунктирная стрелка на рис. 1) и ШОКС-КОВИД является медиатором влияния Т на риск перевода в ОРИТ или смерти пациентов мужчин с COVID-19. Для проверки этого предположения была создана вторая модель, исклю-чившая из числа анализируемых факторов ШОКС-КОВИД. В этом случае и возраст, и, что мы и проверяли, низкий уро-вень Т ассоциированы с рисками неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции. Однако чувствительность модели без ШОКС очень низкая (всего 4%), что позволяет сделать вывод: даже если низкий уровень Т и влияет на число баллов ШОКС-КОВИД, это не единственный и не главный фактор тяжести.

Третья модель аналогична первой с единственной раз-ницей, что вместо Т изучалось возможное влияние содер-жания ДГТ вместе с возрастом и ШОКС-КОВИД на риск

перевода в ОРИТ или смерти пациентов. При чувстви-тельности модели 61,9% ни ДГТ, ни возраст не явились значи-мыми факторами и лишь увеличение тяжести проявлений болезни на каждый дополнительный балл ШОКС-КОВИД удваивало шанс попасть в ОРИТ или умереть больным мужчинам с COVID-19 (ОШ=2,195; 95% ДИ: 1,501–3,105;  $p<0,001$ ).

Четвертая модель включила оба фактора андрогенного статуса (концентрации Т и ДГТ) одновременно с возрастом и числом баллов по ШОКС-КОВИД. При чувстви-тельности модели в 61,9% вновь подтвердилось отсутствие влияния мужских половых гормонов Т и/или ДГТ, а также возраста на неблагоприятные прогнозы при COVID-19. Вновь единственным значимым фактором, определившим риск попадания в ОРИТ или смерти мужчин с новой коронавирусной инфекцией, оказалось число баллов по ШОКС-КОВИД (ОШ=2,12; 95% ДИ: 1,550–3,156;  $p<0,001$ ) интегральным и информативным параметрами тяжести течения новой коронавирусной инфекции.

На следующем этапе была построена линейная регрес-сионная модель для прогнозирования ассоциации между уровнями Т и ШОКС-КОВИД как наиболее чувстви-тельный предиктор для исходов COVID-19 с поправкой на возраст (табл. 4).

Данная модель показала, что повышение уровня Т ассо-циировано со снижением ШОКС-КОВИД. Тем самым, как мы писали ранее, можно предполагать два варианта зависи-мости: либо более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции сопровождалось снижением уровня Т, либо, что менее вероятно, наоборот, при снижении андрогенной функции и концентрации Т у больных новой коронавир-с-

Т а б л и ц а 4

Линейная регрессионная модель для прогнозирования баллов по ШОКС-КОВИД

|                                                    | B      | p     |
|----------------------------------------------------|--------|-------|
| Т                                                  | -0,444 | 0,005 |
| Возраст                                            | 0,045  | 0,011 |
| Скорректированный (Adjusted) R <sup>2</sup> =0,105 |        |       |



ной инфекцией увеличивается тяжесть течения болезни и количество баллов по ШОКС-КОВИД. Следует отметить невысокий уровень скорректированного  $R^2$  (0,105), показывающий, что только 10,5% изменчивости ШОКС-КОВИД может объясняться возрастом и уровнем Т.

**Обсуждение результатов.** Молекулярная основа гендерных различий в подверженности к развитию COVID-19 до сих пор находится на стадии обсуждения. Еще в «доконное» время было известно, что реакции врожденного и приобретенного иммунитета у мужчин и женщин различаются, что связывают с генетическими особенностями, а именно с наличием двух X-хромосом у женщин и одной X-хромосомы у мужчин [18]. На X-хромосоме расположены гены, ответственные за многие реакции врожденного иммунитета. Некоторые исследования показывают, что X-хромосома у женщин может избегать инактивации, в результате чего женщины получают двойную дозу вышеописанных генов, что таким образом обеспечивает более сильный иммунный ответ [2]. С другой стороны, связанный с X-хромосомой у мужчин синтез тестостерона, превращение его в ДГТ могут сопровождаться активацией андрогенных рецепторов, повышенной активацией АПФ-2 и TMPRSS2, являющихся «входными воротами» для вируса SARS-CoV-2 в клетки [4]. В этом случае именно **повышенный уровень ДГТ может рассматриваться в качестве главного негативного фактора развития COVID-19 у мужчин.** С этой точки зрения можно сделать предположение, что ранняя специфическая или неспецифическая антиандрогенная терапия может снижать риск заболеть новой коронавирусной инфекцией и предотвратить прогрессирование болезни [9, 19]. Следует отметить, что в текущий момент нет данных РКИ, подтверждающих подобное предположение.

Задачей настоящего исследования был анализ потенциальной связи уровня как Т, так и ДГТ с тяжестью течения и прогнозом уже развившейся новой коронавирусной инфекции, потребовавшей госпитализации.

В нашем предыдущем исследовании мы выявили статистически значимую ассоциативную взаимосвязь между сниженным уровнем Т и большей тяжестью течения COVID-19 у пациентов-мужчин [5]. Хотя направленность этих связей вызвала вопросы. В настоящей работе убедительно подтверждено, что почти у половины мужчин (46,4%) с тяжелым и умеренно-тяжелым течением новой коронавирусной инфекции имеет место снижение уровня Т ниже нормы. Больные COVID-19 с уровнем Т ниже медианы гораздо чаще переводились в ОРИТ – 23,7 против 9,3% ( $p=0,018$ ) и значимо чаще требовали проведения ИВЛ – 15,8 против 4,0% ( $p=0,032$ ) по сравнению с группой мужчин с новой коронавирусной инфекцией и уровнем Т выше медианы соответственно. Аналогично и в ряде других работ показано, что концентрация Т у мужчин на ИВЛ была в 3 раза ниже, чем у мужчин без ИВЛ [20]. При этом Т в построенных логистических регрессионных моделях не был значимо связан с риском перевода в ОРИТ и необходимостью проведения ИВЛ.

Протективное действие андрогенов, в частности Т, в отношении воспаления в легочной паренхиме было показано ранее, преимущественно при бронхиальной астме, ХОБЛ, легочном фиброзе и различных инфекционных заболеваниях [21]. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждены и в других работах: для мужчин без вовлечения легочной ткани в воспалительный процесс при COVID-19 был характерен наибольший уровень Т, который прогрессивно снижался при поражении легочной ткани менее 50% и еще более снижался при поражении

более 50% паренхимы [22]. Присоединение пневмонии при COVID-19 также было ассоциировано со снижением концентрации Т [23]. Для мужчин с COVID-19, попадавших в ОРИТ, концентрация Т была значительно ниже, чем для мужчин, проходивших стационарное лечение вне ОРИТ [22, 24]. Защитный потенциал Т может объясняться его антицитокиновыми эффектами: повышенный уровень тестостерона сопровождается снижением интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 [25], а также ростом уровня интерлейкина-10, способствующего снижению уровня фактора некроза опухоли=TNF- $\alpha$  [26], что еще раз подтверждает полученные нами данные и объясняет возможные механизмы.

Для выявления направленности возможных связей низкого уровня Т, тяжести течения и неблагоприятного прогноза (попадание в ОРИТ или смерти) мужчин с COVID-19 был применен метод создания направленных ациклических графов, (DAG от англ. directed acyclic graph), представленных на рис. 1. Как следует из результатов многофакторной модели (модель 1 в табл. 3), уровень Т, как и возраст, не был значимо связан с плохим прогнозом и главным фактором попадания пациентов в ОРИТ или смерти служило число баллов по интегральной шкале ШОКС-КОВИД. Это объясняется тем, что сама шкала охватывает как клинические (ЧДД, температуры, сатурация, вентиляция), так и лабораторно-инструментальные данные (СРБ, Д-димер, поражение легких по КТ), что особенно актуально при прогнозировании течения заболевания. Эта модель имеет чувствительность 57,1% и предполагает ведущую роль ШОКС-КОВИД в формировании прогноза и незначимую подчиненную роль сниженного уровня Т, связанного не с возрастом, а с тяжестью COVID-19 (зеленая пунктирная стрелка на рисунке).

Для исследования возможной обратной зависимости, при которой низкий уровень Т определяет более тяжелое течение болезни и число баллов по ШОКС-КОВИД, которая служит медиатором влияния на прогноз пациентов, мы построили многофакторную модель без включения интегральной шкалы (модель 2 в табл. 3). В этой ситуации и меньший уровень Т, и больший возраст значимо повышали шансы пациентов на неблагоприятный прогноз. Но чувствительность этой модели оказалась крайне низкой =4%, что позволяет считать низкий уровень Т не единственным и не главным фактором ухудшения течения COVID-19 и увеличения числа баллов по шкале ШОКС-КОВИД.

Аналогичные данные в отношении ДГТ весьма ограничены, а имеющиеся на этот счет публикации позволяют лишь косвенно судить о возможной взаимосвязи этого гормона с тяжестью и прогнозом больных новой коронавирусной инфекцией. В единственной работе на ограниченном количестве пациентов, в которой проводилось сравнение ДГТ между больными COVID-19 мужчинами в ОРИТ и здоровыми добровольцами, сниженный уровень ДГТ был зарегистрирован у 17 из 35 (48,6%) человек [27]. При анализе расширенной выборки пациентов показано, что для пациентов с COVID-19 в ОРИТ ( $n=39$ ) концентрация ДГТ была значительно ниже, чем в контрольной группе здоровых добровольцев, при этом опускаясь ниже референсных значений [14]. Это были пациенты с критической тяжестью заболевания, находившиеся в ОРИТ. В наше исследование были включены пациенты с умеренно-тяжелым и тяжелым течением болезни, находившиеся в стационаре, из которых только 25 (16,6%) человек потребовали интенсивной терапии. В этой группе концентрация ДГТ оказалась в пределах нормальных значений у 85,6% пациентов. Тяжесть течения

COVID-19 по баллам ШОКС-КОВИД, частота перевода в ОРИТ, длительность лечения в стационаре пациентов с уровнями ДГТ ниже и выше медианы не различались. Во всех проведенных многофакторных анализах концентрация ДГТ не определяла риска негативного прогноза пациентов с COVID-19. ДГТ не влияет на исходы COVID-19, хоть и может обладать негативным провоспалительным действием [28]. Результаты настоящего корреляционного анализа (для ДГТ и СРБ  $r=0,215$ ;  $p=0,016$ ) также не позволяют исключить незначительный провоспалительный эффект, который не был связан с ухудшением течения болезни. Наиболее значимым фактором, влияющим на вероятность перевода в ОРИТ мужчин с новой коронавирусной инфекцией, находившихся на госпитальном лечении, являлось количество баллов по ШОКС-КОВИД.

Мы также построили многофакторную линейную регрессионную модель взаимосвязей ШОКС-КОВИД с Т и возрастом пациентов. Которая показала ассоциацию баллов по ШОКС-КОВИД с Т ( $B = 0,444$ ,  $p=0,005$ ). Иными словами, чем тяжелее течение болезни и число баллов по ШОКС-КОВИД, тем ниже определяемый у мужчин уровень Т. Следует правда отметить, что данная модель описывала только 10,5% изменчивости ШОКС-КОВИД, что еще раз подчеркивает, что возраст и уровень Т не являются главными показателями, определяющими тяжесть COVID-19.

**Заключение.** ШОКС-КОВИД является наиболее чувствительным предиктором исхода COVID-19 у госпитализированных мужчин, в том числе с учетом возраста. Т и ДГТ непосредственно не оказывают влияния на исходы заболевания. Большая тяжесть течения инфекции и увеличение баллов по ШОКС-КОВИД ассоциированы со снижением концентрации Т, ослаблением его противовоспалительных и антицитокиновых эффектов, что опосредованно ухудшает прогноз пациентов мужчин с новой коронавирусной инфекцией, находящихся на госпитальном лечении. Для ДГТ такие взаимосвязи отсутствуют.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williamson E., Walker A.J., Bhaskaran K., et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. medRxiv. 2020. P. 2020.05.06.20092999.
- Hawkes S., Pantazis A., Purdie A., et al. Sex-disaggregated data matters: tracking the impact of COVID-19 on the health of women and men. Economia politica (Bologna, Italy). 2022. P. 1–19.
- Parmar M.S. TMPRSS2: An Equally Important Protease as ACE2 in the Pathogenicity of SARS-CoV-2 Infection. Mayo Clinic proceedings. 2021;96(11): 2748–2752.
- Kumar N., Zuo Y., Yalavarthi S., et al. SARS-CoV-2 Spike Protein S1-Mediated Endothelial Injury and Pro-Inflammatory State Is Amplified by Dihydrotestosterone and Prevented by Mineralocorticoid Antagonism. Viruses. 2021;13(11).
- Kamalov A.A., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A. Conceptual approaches to the search for effective treatment of a new coronavirus infection at different stages. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(1):43–50. Russian (Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(1):43–50).
- Wambier C.G., Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020; 83(1):308–309.
- Lazzeri M., Duga S., Azzolini E., et al. Impact of chronic exposure to 5-alpha reductase inhibitors on the risk of hospitalization for COVID-19: a case-control study in male population from two COVID-19 regional centers of Lombardy (Italy). Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology. Italy, 2021.
- Montopoli M., Zumerle S., Vettor R., et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-

based study (N=4532). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2020;31(8):1040–1045.

- Mareev V.Y., Orlova Ya.A., Plislyk A.G., et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: «Bromhexine and Spironolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT). Kardiologiya. Russia (Federation). 2020;60(11): 4–15.
- Glowacka I., Bertram S., Müller M.A., et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. Journal of virology. 2011;85(9):4122–4134.
- Apaydin T., Sahin B., Dashdamirova S., et al. The association of free testosterone levels with coronavirus disease 2019. Andrology. England, 2022.
- Lanser L., Burkert F.R., Thommes L., et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. Frontiers in endocrinology. 2021;12:694083.
- Kamalov A.A., Mareev V.Y., Orlova Ya.A., et al. Features of a new coronavirus infection course and options therapy depending on the androgenic status (FOUNDER): androgenic status in men with COVID-19 and its relationship with the disease severity. Urologiya. 2021;6:85–99.
- Schroeder M., Schaumburg B., Mueller Z., et al. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. Emerging microbes & infections. 2021;10(1):1807–1818.
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.
- Мареев В.Ю., Бегамбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). Кардиология. 2020;60(11):35–41.
- Mareev V.Y., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic Inflammation And Risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). Kardiologiya. 2020;60(6):15–29.
- Schurz H., Salie M., Tromp G., et al. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. // Human genomics. 2019;13(1):2.
- Cadegiani F.A., McCoy J., Gustavo Wambier C., et al. Early Antiandrogen Therapy With Dutasteride Reduces Viral Shedding, Inflammatory Responses, and Time-to-Remission in Males With COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Interventional Trial (EAT-DUTA AndroCoV Trial – Biochemical). Cureus. 2021;13(2):e13047.
- Dhinda S., Zhang N., McPhaul M.J., et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. JAMA network open. 2021;4(5):e2111398.
- Reyes-Garcia J., Montañó L.M., Carbajal-García A., et al. Sex Hormones and Lung Inflammation. Advances in experimental medicine and biology. United States. 2021;1304:259–321.
- Ciniglioglu A.E., Ciniglioglu N., Demirdogen S.O., et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. Andrology. 2022;10(1):24–33.
- Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. Andrologia. 2021;53(1):e13909.
- Zheng S., Zou Q., Zhang D., et al. Serum level of testosterone predicts disease severity of male COVID-19 patients and is related to T-cell immune modulation by transcriptome analysis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2022;524:132–138.
- Mohamad N.-V., Wong S.K., Wan Hasan W.N., et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male. England. 2019;22(2):129–140.
- Patil C.N., Wallace K., LaMarca B.D., et al. Low-dose testosterone protects against renal ischemia-reperfusion injury by increasing renal IL-10-to-TNF-α ratio and attenuating T-cell infiltration. American journal of physiology. Renal physiology. 2016;311(2): F395–403.
- Schröder M., Tuku B., Jarczák D., et al. The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. 2020.
- Lee W.J., Jung H.D., Chi S.G., et al. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. Archives of dermatological research. Germany. 2010;302(6):429–433.

Поступила 03.10.2022

Принята в печать 11.01.2023

Received 03.10.2022

Accepted 11.01.2023

Источники финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

ANDROGENIC STATUS OF MEN WITH SEVERE COVID-19: THE ROLE OF TESTOSTERONE AND DIHYDROTESTOSTERONE [WITHIN THE PROGRAM FOUNDER (FEATURES OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION COURSE AND OPTIONS THERAPY DEPENDING ON THE ANDROGENIC STATUS)]

Kamalov A.A.<sup>1,2</sup>, Nesterova O.Yu.<sup>1</sup>, Mareev V.Yu.<sup>1,2</sup>, Orlova Ia.A.<sup>1,2</sup>, Mareev Yu.V.<sup>1,3,4</sup>, Begrambekova Yu L.<sup>1,2</sup>, Pavlova Z.Sh.<sup>1</sup>, Plisyk A.G.<sup>1,2</sup>, Samokhodskaya L.M.<sup>1,2</sup>, Merzhina E.A.<sup>1,2</sup>, Ohobotov D.A.<sup>1,2</sup>, Strigunov A.A.<sup>1,2</sup>, Tsurskaya D.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research and Education Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine,

<sup>3</sup>National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author: O.Yu. Nesterova – Urologist; Trainee Researcher of the Scientific Department of Urology and Andrology, Moscow, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: oy.nesterova@gmail.com

**Purpose.** The aim of this study was to assess the men's androgen status influence on the severity and outcomes (transfer of patients to the ICU or death) of COVID-19 required hospitalization.

**Materials and methods.** The study included 151 hospitalized men with a confirmed diagnosis of COVID-19. To measure the severity of disease have been used Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). It includes the severity of the clinical condition (hyperthermia, shortness of breath, oxygen saturation, need for ventilation), the degree of inflammation (CRP), markers of thrombosis (D-dimer), the degree of lung damage according to CT. The patients underwent a study of full blood count, some biochemical parameters, lung CT, and a study of testosterone (T) and dihydrotestosterone (DHT) levels.

**Results.** T deficiency was observed in 46.4% of patients (70/151 men). At the same time, DHT deficiency was observed only in 14.4% of patients (18/125 men). In patients with a T level below the median, there was a significant increase in inflammatory factors (CRP, lymphocytes/CRP index), markers of thrombosis (D-dimer and fibrinogen), extensive lung damage at admission according to CT 25.75% vs. 11.95% ( $p < 0.001$ ), the elevated number of points for SHOCS-COVID 7 (IQR 5–10) versus 5 (IQR 3–7) ( $p < 0.001$ ) and the longer duration of hospital treatment (3 days difference,  $p < 0.001$ ) in comparison with a group of patients with a T level above the median. At the same time, the T level had no correlation with age. The level of DHT had a weak inverse correlation with the age of patients, but not with the main markers of the severity of COVID-19, including the number of SHOCK-COVID scores.

During multivariate regression analysis, it was shown that SHOCS-COVID is the most significant predictor of admission to the ICU while no association of T and DHT levels with outcomes in COVID-19 was found. However, it was found that the concentration of T, even adjusted for age, has a significant inverse association with the severity of the course of the disease and the number of SHOCK-COVID scores ( $p = 0.041$ ). An analysis of the evaluation of directed acyclic graphs suggests the main role of COVID-19 severity in reducing androgenic function and T concentration, at which its anti-inflammatory effects are lost. There were no correlations between the concentration of DHT and the number of SHOCK-COVID scores and the COVID-19 prognosis.

**Conclusion.** SHOCK-COVID is the most sensitive predictor of the COVID-19 outcome in hospitalized men, including adjusting to age. T and DHT do not directly affect the outcomes of the disease. The greater severity of the infection and an increase in SHOCK-COVID scores are associated with a decrease in the concentration of T, and a weakening of its anti-inflammatory and anti-cytokine effects, which indirectly worsens the prognosis of male patients with a new coronavirus infection undergoing hospital treatment. There are no such relationships for DHT.

**Key words:** testosterone, dihydrotestosterone, COVID-19

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Kamalov A.A., Nesterova O.Yu., Mareev V.Yu., Orlova Ia.A., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu L., Pavlova Z.Sh., Plisyk A.G., Samokhodskaya L.M., Merzhina E.A., Ohobotov D.A., Strigunov A.A., Tsurskaya D.D.

*Androgenic status of men with severe COVID-19: the role of testosterone and dihydrotestosterone [within the program FOUNDER (Features of a new coronavirus infection course and options therapy depending on the androgenic status)]. Urologia. 2023;3:78–86*

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.78-86>

**Информация об авторах:**

Камалов А.А. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой урологии и андрологии, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Нестерова О.Ю. — врач-уролог, стажер-исследователь научного отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: oy.nesterova@gmail.com

Мареєв В.Ю. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; профессор кафедры терапии, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: prof\_mareev@ossn.ru

Орлова Я.А. — д.м.н., заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующая кафедрой терапии, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: YAOrlova@ms.msu.ru

Мареєв Ю.В. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; старший научный сотрудник отдела кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия; e-mail: mareev84@gmail.com

Бегамбекова Ю.Л. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; доцент кафедры терапии, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Павлова З.Ш. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: zukhra73@gmail.com

Плисюк А.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; доцент кафедры терапии, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: arl.cardio@yandex.ru

Самоходская Л.М. — к.м.н., доцент, руководитель отдела лабораторной диагностики медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: SLM@fbm.msu.ru

Мершина Е.А. — к.м.н., заведующая отделением рентгенологии научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник, Москва, Россия; e-mail: elena\_merzhina@mail.ru

Охоботов Д.А. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела урологии и андрологии, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; доцент, кафедра урологии и андрологии, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: 14072003m@gmail.com

Стригунов А.А. — аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, стажер-исследователь научного отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: an-strigunov@yandex.ru



Цурская Д.Д. — врач-рентгенолог МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: dashnom03@gmail.com

#### Authors's information:

Kamalov A.A. — Professor, Academician RAS, Dr.Sc. (Med), Director, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Nesterova O.Yu. — Urologist; Trainee Researcher of the Scientific Department of Urology and Andrology, Moscow, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: oy.nesterova@gmail.com

Mareev V.Yu. — Professor, Dr.Sc. (Med), chief scientific researcher Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: prof\_mareev@ossn.ru

Orlova Ia.A. — Dr.Sc. (Med), head of Department of Age-Associated Diseases, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; head of the Department of Therapy, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: YAOrolova@mc.msu.ru

Mareev Yu.V. — Ph.D. (Med.), senior researcher, Department of Age-Associated Diseases, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; chief scientific researcher Department of Cardiology, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. E-mail: mareev84@gmail.com

Begrambekova Yu.L. — Ph.D. (Med.), leading researcher, Department of Age-Associated Diseases, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; Associate Professor of the Department of Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Pavlova Z.Sh. — Ph.D. (Med.), leading researcher, Department of Age-Associated Diseases, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: zukhra73@gmail.com

Plisyk A.G. — Ph.D. (Med.), senior researcher, Department of Age-Associated Diseases, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; Associate Professor of the Department of Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: apl.cardio@yandex.ru

Samokhodskaya L.M. — PhD, Senior Lecturer, Head of the Laboratory Diagnostics Department at Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia. E-mail: SLM@fbm.msu.ru

Merzhina E.A. — Dr.Sc. (Med), Head of Radiology Department; Researcher, Department of Urology and Andrology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University Senior Lecturer, Department of multidisciplinary clinical training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: elena\_merzhina@mail.ru

Ohobotov D.A. — Ph.D. (Med.), Urologist, senior researcher, Scientific Department of Urology and Andrology, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University University, Senior Lecturer, Andrology and Urology Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: 14072003m@gmail.com

Strigunov A.A. — PhD student at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Trainee Researcher of the Scientific Department of Urology and Andrology, Moscow, Russia. E-mail: an-strigunov@yandex.ru

Tsurskaya D.D. — Radiologist; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: dashnom03@gmail.com

С. С. Иванов<sup>1</sup>, О. В. Теодорович<sup>1</sup>, С. В. Иванов<sup>1</sup>, А. В. Краснов<sup>1</sup>, Р. С. Овчинников<sup>2</sup>

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ЖЕСТКОСТИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВОТОКА В КАВЕРНОЗНЫХ АРТЕРИЯХ

<sup>1</sup> Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина"» (ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина»), Москва, Россия; <sup>2</sup> ГБУЗ города Москвы «ГКБ 31» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Автор для связи: С. В. Иванов — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики, ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия; e-mail: ua3shn@mail.ru

**Введение.** Параметры кровотока в кавернозных артериях во время фармакодоплерографии (ФДГ) в фазе полной эрекции связаны с внутрикавернозным давлением (ВКД) и, следовательно, с жесткостью полового члена (ПЧ).

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь показателей кровотока в кавернозных артериях с параметрами жесткости ПЧ.

**Материалы и методы.** Обследованы 52 здоровые мужчины и пациенты с ЭД различной степени тяжести (средний возраст обследованных —  $43,0 \pm 2,2$  года). Проведено 81 исследование ФДГ с 10 мкг алпростадилла. В фазе полной эрекции измеряли пиковую систолическую скорость (PSV), ускорение систолической скорости (SA); рассчитывали резистивный индекс (RI). Вычисляли средние значения показателей по двум кавернозным артериям. Жесткость ПЧ оценивали тремя методами: посредством клинической оценки по I. Goldstein; инструментального измерения поверхностной жесткости и продольной жесткости.

**Результаты.** При ФДГ наибольшую корреляционную связь с параметрами жесткости полового члена имеет RI (коэффициент от 0,71 до 0,85) и SA (коэффициент корреляции от 0,63 до 0,69). Значения PSV для косвенной оценки жесткости ПЧ менее информативны. При значениях RI, близких к единице, более надежным косвенным методом оценки жесткости является SA.

**Заключение.** Показатели пенильного кровотока RI и SA позволяют с высокой точностью оценить степень жесткости, исключив субъективный фактор со стороны врача, проводящего исследование, а также получить диапазон возможных инструментально определяемых значений жесткости ПЧ.

**Ключевые слова:** половой член, фармакодоплерография, кавернозные артерии, систолическая скорость кровотока, систолическое ускорение кровотока, индекс сопротивления кровотоку, поверхностная жесткость, продольная жесткость

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Иванов С.С., Теодорович О.В., Иванов С.В., Краснов А.В., Овчинников Р.С. Взаимосвязь параметров жесткости полового члена с показателями кровотока в кавернозных артериях. Урология. 2023;3:87–91  
 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.87-91>

**Введение.** В лечении эректильной дисфункции (ЭД) в зависимости от этиологии и степени тяжести заболевания используют различные консервативные и хирургические методы, а также их сочетания [1, 2]. Для выбора оптимальной тактики ведения пациента необходимо иметь объективные параметры эректильной функции (ЭФ) [1, 3–5]. Только имея объективные количественные показатели, можно адекватно контролировать ход лечения, выбирать эффективную тактику и своевременно ее корректировать. В связи с этим важной задачей является максимальная объективизация параметров ЭФ пациента.

В оценке ЭФ используют субъективные и инструментальные методы. К субъективным в первую очередь относится оценка ЭФ самим пациентом, для чего проводится анкетирование по шкале МИЭФ-5 или МИЭФ-15 [2–4]. Более объективным методом является оценка жесткости полового члена (ПЧ) во время фармакологической пробы (например, с простагландином E1) [2–4]. В то же время пальпаторная оценка жесткости по шкале I. Goldstein является субъективной оценкой врача, проводящего исследование [2, 6]. Существуют приборы для инструментальной определения жесткости, но их применение в широкой практике ограничено, единых стандартов не разработано [5, 7]. Ранее при изучении влияния тренировок мышц про-

межности на показатели кровотока в кавернозных артериях (КА) при фармакодоплерографии (ФДГ) нами установлена связь жесткости с параметрами кровотока [8]. Также известно, что параметры пенильного кровотока в фазе полной эрекции непосредственно связаны с внутрикавернозным давлением (ВКД) и, следовательно, с жесткостью ПЧ [2, 9–11]. В настоящее время измерять параметры кровотока можно с высокой точностью.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь показателей кровотока в кавернозных артериях с параметрами жесткости полового члена.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 54 мужчины, здоровые и с жалобами на ЭД различной степени тяжести, в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст —  $43,0 \pm 2,2$  года). Обследованным проводили ФДГ с интракавернозным введением 10 мкг Алпростадилла (простагландин E1). Некоторым пациентам проводили повторные процедуры ФДГ с интервалом в 3 мес. В общей сложности проанализировано 81 исследование ФДГ.

Для исследования кровообращения ПЧ во время ФДГ использовали ультразвуковой сканер EPIC 7 (Philips, Нидерланды). Измерение кровотока проводили в обеих КА в фазе полной эрекции. Измеряли пиковую систолическую скорость (PSV), конечную диастолическую скорость

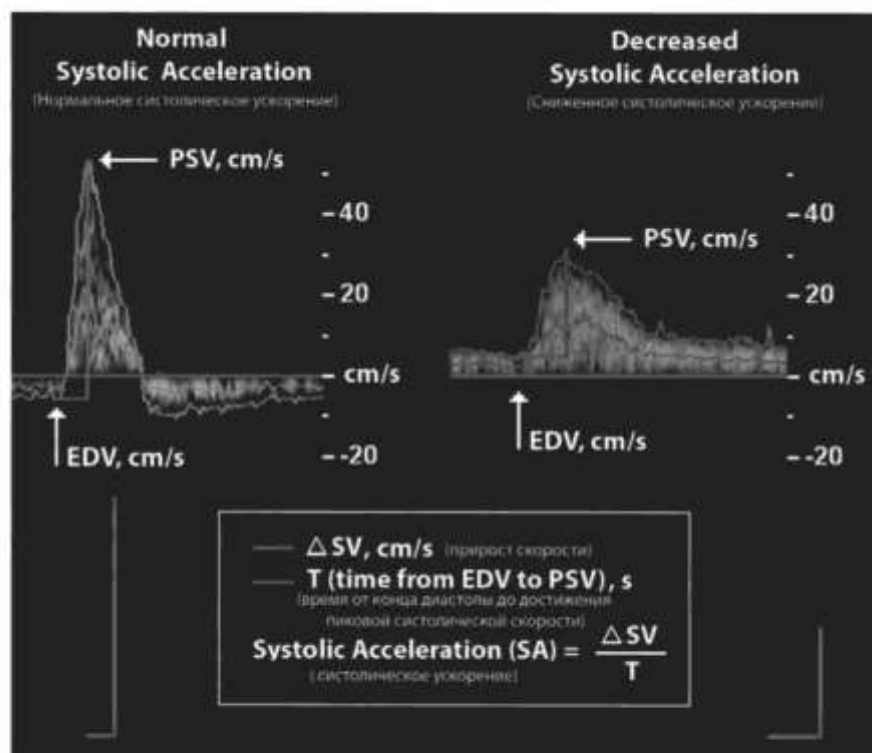


Рис. 1. Измерение показателя SA

(EDV), которую использовали для промежуточных расчетов; ускорение систолической скорости (SA, рис. 1); рассчитывали индекс сопротивления кровотоку (резистивный индекс – RI), который вычисляли по формуле:  $(PSV - EDV)/PSV$ .

Для каждого пациента вычисляли средние значения показателей по двум КА.

Критериями фазы полной эрекции являлись исчезновение в КА антеградного (положительного) диастолического кровотока, появление ретроградного (отрицательного) диастолического кровотока, достижение максимального значения RI [8]. При сохранении антеградного диастолического кровотока более 15 мин после введения препарата инструментальные измерения проводили после достижения максимальной клинической жесткости по шкале I. Goldstein [6]. Измерения параметров кровотока проводили в среднем через  $958 \pm 60$  с после инъекции Алпростадил.

В фазе полной эрекции выполняли пальпаторное определение поверхностной жесткости по шкале I. Goldstein и инструментальные измерения жесткости. Поверхностную жесткость ПЧ оценивали с помощью серийного магнитодинамического индикатора давления ИГД-03 (АО «ГРПЗ», Россия) (рис. 2) [7]. Количественные показания прибора оценивали в относительных единицах (отн. ед.). Измерения проводили на дорсальной и вентральной поверхностях обоих кавернозных тел в проксимальной, средней и дистальной частях, в общей сложности в 12 точках, по которым вычисляли средний показатель. В вялом состоянии этот показатель составляет 10–15 отн. ед. [7]. Согласно результатам наших ранее проведенных обследований пациентов с нормальной ЭФ, при максимальной ригидности этот показатель достигает 40–50 отн. ед. [7].

Для измерения продольной жесткости использовали прибор Digital Inflection Regidometr (DIR-H501, Uroan 21, Electromedicina, Испания) (рис. 3). Измеряли усилие (в

граммах), которое нужно приложить к головке полового члена, чтобы получить его изгиб по продольной оси. По результатам других наших исследований, в норме оно составляет не менее 800 г [5].



Рис. 2. Магнитодинамический индикатор давления ИГД-03



Рис. 3. Прибор для оценки продольной жесткости Digital Inflection Regidometr (DIR-H501, Uroan 21, Electromedicina, Испания)



Т а б л и ц а 1

**Коэффициенты корреляции между показателями кровотока в КА и различными показателями жесткости ПЧ**

| Показатель гемодинамики | Показатели жесткости ПЧ             |                         |                      |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|
|                         | пальпаторная оценка по I. Goldstein | поверхностная жесткость | продольная жесткость |
| PSV, см/с               | 0,657                               | 0,606                   | 0,559                |
| RI, отн.ед.             | 0,853                               | 0,838                   | 0,710                |
| SA, см/с <sup>2</sup>   | 0,689                               | 0,656                   | 0,627                |

Т а б л и ц а 2

**Показатели гемодинамики в группах пациентов с различной клинической жесткостью ПЧ по шкале I. Goldstein**

| Показатель гемодинамики | Группа клинической жесткости ПЧ |             |             | T-критерий |        |         |
|-------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|------------|--------|---------|
|                         | 1-я (n=25)                      | 2-я (n=20)  | 3-я (n=36)  | 1 и 2      | 2 и 3  | 1 и 3   |
| PSV, см/с               | 28,80±1,69                      | 44,75±3,77  | 62,29±3,53  | 3,86**     | 3,40*  | 8,56**  |
| RI, отн.ед.             | 0,808±0,022                     | 1,030±0,019 | 1,134±0,014 | 7,63**     | 4,40** | 12,50** |
| SA, см/с <sup>2</sup>   | 255,9±28,3                      | 656,7±50,0  | 1186,7±99,4 | 6,97**     | 4,76** | 9,00**  |

\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

Хранение данных и статистическую обработку осуществляли с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Access 2003, Microsoft Excel 2003. Анализируемые величины по группам представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. Достоверность различий определяли с помощью по  $t$ -критерию Стьюдента [12]. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ . Для оценки корреляции показателей использовали коэффициент корреляции Пирсона [12].

**Результаты.** На основе данных 81 исследования ФДГ была изучена корреляция показателей жесткости попарно между каждым из методов, основанных на разных принципах измерения. Было выявлено, что коэффициент корреляции между пальпаторной оценкой по I. Goldstein и поверхностной жесткостью, измеренной магнитным индикатором давления, составил 0,901; между пальпаторной оценкой и продольной жесткостью – 0,837, между поверхностной и продольной жесткостями – 0,826. Таким образом, между всеми методами получена сильная корреляционная связь. Это свидетельствует о том, что на результаты каждого из методов можно ориентироваться при сопоставлении с параметрами гемодинамики.

Для оценки корреляции между показателями кровотока и жесткостью ПЧ рассчитывали коэффициент корреляции по отдельности между каждым из показателей кровотока в КА и каждым показателем жесткости ПЧ.

Как видно из табл. 1, из представленных параметров кровотока, RI и SA имеют наиболее сильную корреляционную связь с жесткостью ПЧ, измеренную всеми тремя способами. В свою очередь из всех методов измерения жесткости

наиболее сильно коррелирует с показателями кровотока пальпаторная оценка жесткости, которая представляет собой комплексную, хотя и субъективную, оценку врачом. В связи с этим для дальнейшего изучения взаимосвязи жесткости ПЧ и параметров кровотока в КА на основании этого показателя пациенты были разделены на группы. В 1-ю группу включили 25 исследований пациентов с жесткостью 1–2-й степеней (выраженная ЭД либо полное отсутствие эрекции), во 2-ю – 20 исследований с жесткостью 3-й степени и в 3-ю – 36 исследований с 4-й степенью. Показатели кровотока в КА в этих группах представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, показатели между группами различались с высокой степенью статистической значимости. Это доказывает, что для классификации пациентов по уровню жесткости ПЧ необязательно измерять непосредственно саму жесткость. Достаточно получить количественные показатели кровотока в КА. Обращает внимание, что пациенты 1-й группы в наибольшей степени отличались от других групп по показателю RI. В то же время различие по этому показателю между пациентами 2-й и 3-й групп было, во-первых, менее значительным, во-вторых, в большей степени проявилось по показателю SA. Исходя из этого, можно предположить, что при значениях RI, близких к 1,0 (когда ВКД становится выше диастолического давления и EDV близка к нулю), жесткость ПЧ в большей степени определяется показателем SA. То есть при достаточно высокой жесткости ПЧ именно SA является наиболее надежным гемодинамическим параметром, позволяющим косвенно количественно оценивать жесткость ПЧ.

Т а б л и ц а 3

**Соответствие значений показателя RI количественным параметрам жесткости ПЧ ( $M \pm m$ )**

| RI, отн. ед. | Степень по I. Goldstein | Поверхностная жесткость, отн. ед. | Продольная жесткость, г |
|--------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| < 0,7        | 1                       | 14,0±2,0                          | 0                       |
| 0,7–0,79     | 1,6±0,15 (1 или 2)      | 19,0±3,5                          | 245±23                  |
| 0,8–0,89     | 2                       | 24,5±2,7                          | 340±58                  |
| 0,9–0,99     | 2,85±0,17 (2 или 3)     | 32±3,5                            | 580±95                  |
| 1,0–1,09     | 3,3±0,15 (3 или 4)      | 36±2,5                            | 788±132                 |
| ≥ 1,1        | 4                       | 47±4,0                            | 909±138                 |

Т а б л и ц а 4

Соответствие значений показателя SA количественным параметрам жесткости ПЧ ( $M \pm m$ )

| SA, см/с <sup>2</sup> | Степень по I. Goldstein | Поверхностная жесткость, отн. ед. | Продольная жесткость, г |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| < 200                 | 1                       | 16,0±3,0                          | 150±75                  |
| 200–399               | 2,4±0,30 (2 или 3)      | 28,0±4,5                          | 450±130                 |
| 400–599               | 2,8±0,35 (2 или 3)      | 31,0±4,0                          | 610±130                 |
| 600–799               | 3,45±0,27 (3 или 4)     | 39,0±3,5                          | 750±150                 |
| 800–999               | 4                       | 44,0±4,5                          | 840±125                 |
| ≥1000                 | 4                       | 48,0±3,5                          | 985±115                 |

Таким образом, наиболее информативными показателями кровотока для оценки жесткости ПЧ были RI и SA. Для практического использования этих показателей была составлена шкала соответствия их значений со значениями жесткости, полученными всеми тремя методами (табл. 3, 4).

Полученные результаты показывают, что, ориентируясь одновременно на значения этих показателей кровотока в КА, можно оценивать жесткость ПЧ с высокой точностью, не полагаясь на субъективную тактильную оценку исследователя (по I. Goldstein). Также можно получить конкретное представление о диапазоне возможных инструментальных значений, даже не имея соответствующих приборов. Естественно, полученная шкала может и должна в дальнейшем уточняться по мере увеличения проведенных сопоставлений (возможно машинное обучение). Этот принцип актуален и при сопоставлении с показателями жесткости, полученными другими методами и приборами. Тем не менее уже сейчас полученные результаты можно использовать на практике.

**Обсуждение.** Жесткость ПЧ во многом обусловлена ВКД. Очевидно, что жесткость определяется и другими факторами: состоянием тканей каверн, оболочек ПЧ, мышц промежности. Однако во время эрекции изменение ВКД приводит к изменению жесткости. В фазе полной эрекции при нормальном срабатывании веноокклюзионного механизма ВКД достигает уровня среднего системного давления, которое выше диастолического артериального давления (ДАД) [2, 9, 11]. Это обуславливает ретроградный кровоток в диастолу в КА, т.е. обратный кровоток, направленный от головки к проксимальной части органа. При этом, чем выше ВКД по сравнению с ДАД, тем выше скорость ретроградного кровотока. При ретроградном кровотоке, исходя из формулы вычисления показателя RI, его значения начинают превышать единицу, так как скорость ретроградного кровотока и, следовательно, EDV имеет отрицательное значение. Чем выше ВКД по сравнению с ДАД, тем выше скорость ретроградного кровотока, тем больше значения RI. При недостаточности веноокклюзионного механизма ВКД ниже ДАД, что обуславливает антеградный диастолический кровоток – от основания ПЧ к головке. Величина EDV при этом положительная, и значения RI ниже единицы. Этим объясняется зависимость показателя RI от ВКД и жесткости ПЧ.

Обратный ток крови в диастолу от дистальной к проксимальной части ПЧ создает в дистальном отделе КА более низкое давление перед систолой и в результате – больший, чем в покое, градиент давления в систолу между проксимальным и дистальным отделами КА. Чем выше ВКД, тем выше скорость ретроградного кровотока и тем выше градиент давления и выше PSV и SA. Последний показатель в отличие от PSV отражает скорость систолического нарастания давления в артериях [13]. В фазе полной эрекции

КА непосредственно связаны с кавернами, поэтому PSV отражает скорость изменения ВКД, а следовательно, и динамику жесткости органа. Этим может объясняться его высокая информативность в оценке жесткости ПЧ.

## Выводы

1. В фазе полной эрекции при ФДГ наибольшую корреляционную связь с параметрами жесткости ПЧ имеют показатели кровотока: RI (коэффициент от 0,71 до 0,85) и SA (коэффициент от 0,63 до 0,69). Показатель PSV для косвенной оценки жесткости ПЧ менее информативен.
2. При нормальной или незначительно сниженной ЭФ (при значениях RI, близких к 1,0), более информативным в оценке жесткости ПЧ является показатель SA.
3. Комбинированное использование показателей кровотока RI и SA позволяет получать диапазон возможных физических значений поверхностной и продольной жесткости ПЧ, не имея соответствующих приборов для прямого измерения, а также уточнять степень жесткости по I. Goldstein, корректируя субъективный фактор со стороны врача, проводящего пальпаторное исследование.
4. Используемые методы непосредственного определения жесткости ПЧ имеют между собой сильную корреляционную связь (коэффициент от 0,83 до 0,9) и являются надежными по отдельности.
5. Принцип сопоставления параметров пенильной гемодинамики и параметров жесткости ПЧ можно использовать для дальнейшего уточнения представленной шкалы оценки жесткости и формирования аналогичной шкалы относительно других методов непосредственного определения жесткости ПЧ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akhmediani N.D., Allenov S.N., Matyukhov I.P., Inoyatov Z.S. Erectile dysfunction: current situation. Meditsinskiy совет = Medical Council. 2015;(2):28–32). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-2-28-32> Russian (Ахмедияни Н.Д., Алленов С.Н., Матюхов И.П., Иноятзов Ж.Ш. Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы. Медицинский Совет. 2015;(2):28–32). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-2-28-32>
2. Textbook of Erectile Dysfunction. Second Edition. Editors: C.C. Carson, R. Kirby, I. Goldstein, M. Wyllie. London: Informa Healthcare, 2009. 548 p.
3. Zhukov O.B. Diagnostics of erectile dysfunction. Clinical guide. M., Binom. 2008. 184 s. Russian (Жуков О.Б. Диагностика эректильной дисфункции. Клиническое руководство. М., Бином. 2008. 184 с.).
4. Efremov E.A., Shekhovtsov S.Yu., Kastrikin Yu.V. et al. Diagnosis of Erectile Dysfunction. Current State of the Problem. Effective pharmacotherapy. 2019;15(16):38–44. Russian (Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Кастрикин Ю.В. и др. Диагностика эректильной дисфункции. Современное состояние проблемы. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(16):38–44).
5. Ivanov S.S., Aleksandrov B.Yu., Ivanov S.V., Krasnov A.V., Marishin R.I. et al. Otsenka effektivnosti trenirovok myshits promezhnosti v vosstanovlenii

erektilnoy funktsii. [The evaluation of effectiveness of perineal muscles training in restoring erectile function.] *Experimental and clinical urology*. 2019; (4):80–85. Russian (Иванов С.С., Александров Б.Ю., Иванов С.В., Краснов А.В., Маришин Р.И. и др. Оценка эффективности тренировок мышц промежности в восстановлении эректильной функции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):80–85).

6. Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H. et al. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1998;338:1397–1404.
7. Ivanov S.V., Krasnov A.V., Ivanov S.S., Aleksandrov B.Yu., et al. The evaluation of penile rigidity using magnetodynamical pressure gauge. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and clinical urology* 2018;3:68–71. Russian (Иванов С.В., Краснов А.В., Иванов С.С., Александров Б.Ю. и др. Оценка жесткости полового члена с использованием магнитодинамического индикатора давления. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018; (3):68–71).
8. Ivanov S.S., Alexandrov B.Yu., Ivanov S.V., Krasnov A.V., Marishin R.I. et al. Penile hemodynamics with intracavernosal injection of alprostadil before and after the course of perineal muscles strengthening exercises. *Experimental and clinical urology* 2020;(2):50–57. Russian (Иванов С.С., Александров Б.Ю., Иванов С.В., Краснов А.В., Маришин Р.И. и др. Показатели гемодинамики полового члена в пробе с Алпростадиллом до и после курса тренировок мышц промежности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):50–57).
9. Sikka S.C., Hellstrom W.J.G., Brock G., Morales A.M. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J. Sex Med*. 2013;10(1):120–129.
10. Tang Y., Guo X., Jiang X., He L., Wen J. Dynamic observation of penile hemodynamic change in patients with vasculogenic erectile dysfunction after prostaglandin E1 treatment. *Scientific Research and Essays*. 2011;6(17):3770–3775.
11. Ivanov S.V., Ovchinnikov R.S., Alexandrov B.Yu., Kiryushenkov G.P. et al. Hemodynamics in penile cavernosal arteries during pharmacologically induced erection in monkeys in comparison to humans. *Experimental and clinical urology*. 2020;(2):42–48. Russian (Иванов С.В., Овчинников Р.С., Александров Б.Ю., Кирюшенков Г.П. и др. Гемодинамика в кавернозных артериях у обезьян при фармакологической стимуляции эрекции. Сравнение с человеком. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):42–48).
12. Platonov A.E. Statisticheskij analiz v medicine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody [Statistical analysis in medicine and biology: tasks, terminology, logic, computer methods]. M.: Izdatel'stvo RAMN 2000; 52 s. Russian (Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН, 2000. 52 с.
13. Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A. The Mechanics of the Circulation, Second Edition. Cambridge University Press, 2012. 523 p.

Поступила 14.07.2022

Принята в печать 16.04.2023

Received 14.07.2022

Accepted 16.04.2023

Источник финансирования: отсутствует.  
Financing source: absents.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN PENILE HEMODYNAMIC PARAMETERS IN CAVERNOUS ARTERIES AND PENILE RIGIDITY

S.S. Ivanov<sup>1</sup>, O.V. Teodorovich<sup>1</sup>, S.V. Ivanov<sup>1</sup>,  
A.V. Krasnov<sup>1</sup>, R.S. Ovchinnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Private healthcare institution «Central clinical hospital  
«RZD-Medicine» (NUZ NKC OAO «RJD»), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>GBUZ «City Clinical Hospital №31» of Moscow City Department  
of Health Moscow, Russia

Corresponding author: S.V. Ivanov – Ph.D., MD, Physician of the  
Functional diagnostics department at the Physician of the Department  
of Functional diagnostics at the Private healthcare institution «Central  
clinical hospital «RZD-Medicine» (NUZ NKC OAO «RJD»),  
Moscow, Russia, e-mail: ivsv55@mail.ru

**Introduction.** Blood flow parameters in cavernous arteries during  
full-erection phase on Doppler ultrasonography are associated with  
intracavernosal pressure and, consequently, with penile rigidity.

**Aim.** To examine the relationship between blood flow parameters in  
cavernous arteries and the penile rigidity.

**Materials and methods.** A total of 54 healthy men and patients with  
erectile dysfunction of various degrees of severity, with mean age of  
43.0 ± 2.2 years ranging from 18 to 74 years, were included in the study.  
Erectile function was examined and 81 Doppler ultrasonography were  
performed after intracavernosal injection of alprostadil (10 mcg). In full-  
erection phase, peak systolic velocity (PSV) and systolic acceleration  
(SA) were measured, as well as resistive index (RI). Mean values were  
calculated for both cavernous arteries. Penile rigidity was assessed in  
three ways: clinical evaluation according to I. Goldstein, measurement  
of surface rigidity and evaluation of longitudinal rigidity.

**Results.** During Doppler ultrasonography a strong correlation of  
penile rigidity with RI (0,71–0,85) and SA (0,63–0,69) was found.  
Indirect assessment of penile rigidity using PSV values was less precise.  
With RI values close to 1,0, SA is a more reliable method for indirect  
rigidity assessment.

**Conclusion.** Penile blood flow parameters, RI and SA, allow to  
evaluate a degree of rigidity and to eliminate subjectivity of the specialist  
performing the examination, as well as to obtain a range of penile  
rigidity values.

**Key words:** penis, Doppler ultrasonography with pharmacologic  
stimulation, cavernous arteries, systolic blood flow velocity, systolic blood  
flow acceleration, resistivity index, surface rigidity, extension rigidity.

*Authors declare no conflict of interests. For citation: Ivanov S.S.,  
Teodorovich O.V., Ivanov S.V., Krasnov A.V., Ovchinnikov R.S. The  
relationship between penile hemodynamic parameters in cavernous arteries  
and penile rigidity. Urologia. 2023;3:87–91*

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2023.3.87-91>

### Информация об авторах:

Иванов С.С. — к.м.н., врач отделения функциональной  
диагностики, ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия;  
e-mail: ua3shm@mail.ru, AuthorID 741751

Теодорович О.В. — д.м.н., профессор, руководитель  
урологического центра ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», заведующий  
кафедрой эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО,  
Москва, Россия; e-mail: teoclinic@rambler.ru

Иванов С.В. — д.м.н., профессор, врач отделения  
функциональной диагностики ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина»,  
Москва, Россия; e-mail: ivsv55@mail.ru, AuthorID 741538

Краснов А.В. — к.м.н., врач отделения урологии ЧУЗ ЦКБ  
«РЖД-Медицина», Москва, Россия; e-mail: medaleks@rambler.ru,  
AuthorID 1007897

Овчинников Р.С. — к.м.н., врач, сердечно-сосудистый  
хирург отделения кардиологии ГБУЗ города Москвы «ГКБ 31»  
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия,  
e-mail: romzec@yandex.ru

### Author information:

Ivanov S.S. — Ph.D. (Medicine), Physician of the Department of  
Functional diagnostics at the Private healthcare institution «Central  
clinical hospital «RZD-Medicine» (NUZ NKC OAO «RJD»), Moscow,  
Russia, e-mail: ua3shm@mail.ru, Author ID 741751

Teodorovich O.V. — Ph.D., MD, Head of the Urologic department  
at the Private healthcare institution «Central clinical hospital «RZD-  
Medicine» (NUZ NKC OAO «RJD»), Moscow, Russia, Head of  
the Department of Endoscopic Urology, FGBOU DPO RMANPO,  
Moscow, Russia

Ivanov S.V. — Ph.D., MD, Physician of the Functional diagnostics  
department at the Physician of the Department of Functional diagnostics  
at the Private healthcare institution «Central clinical hospital «RZD-  
Medicine» (NUZ NKC OAO «RJD»), Moscow, Russia, e-mail: ivsv55@  
mail.ru, Author ID 741538.

Krasnov A.V. — Ph.D., urologist at the Urology department at the  
PHI «CCH «RZD-Medicine», e-mail: medaleks@rambler.ru, Author  
ID 1007897.

Ovchinnikov R.S. — Ph.D. (Medicine), Cardiovascular Surgeon of  
the Department of Cardiology of the GBUZ «City Clinical Hospital  
№31» of Moscow City Department of Health Moscow, Russia, e-mail:  
romzec@yandex.ru



©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

М. С. Мосоян, Д. А. Шелипанов, П. А. Федотов, Д. А. Федоров, М. А. Симоненко

## ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: М. С. Мосоян — д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры урологии с курсом роботической хирургии с клиникой, руководитель Центра роботической хирургии; ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: moso03@yandex.ru

**Введение.** Рак предстательной железы сохраняет за собой значимые позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности и является актуальной проблемой современной онкоурологии. У реципиентов после трансплантации органов в связи с приемом иммуносупрессоров риск возникновения агрессивных форм рака возрастает, что обуславливает необходимость активного лечения таких пациентов. В мире недостаточно данных по радикальному лечению рака предстательной железы у пациентов после трансплантации сердца (ТС), в особенности по хирургическому лечению. Мы представляем первый в России и в Восточной Европе опыт проведения трех робот-ассистированных радикальных простатэктомий по поводу локализованного рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов после перенесенной ТС.

**Материалы и методы.** Операции были выполнены в период с февраля 2021 по ноябрь 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Подготовка к операции, а также ведение больных в послеоперационном периоде осуществлялись совместно урологами и кардиологами-трансплантологами.

**Результаты.** Представлены основные демографические, периоперационные показатели, а также онкологические и неонкологические результаты. Все пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. За период наблюдения не было зафиксировано биохимических рецидивов РПЖ. Ранние показатели удержания мочи у всех троих пациентов удовлетворительные. Заключение. Таким образом, выполнение робот-ассистированной радикальной простатэктомии у пациентов после ТС является технически выполнимым, эффективным и безопасным методом лечения рака предстательной железы. Необходимо выполнение исследований с более длительным периодом наблюдения, а также сравнительных исследований.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, робот-ассистированная простатэктомия, трансплантация сердца

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Государственное задание № 056-00109-21-02

**Для цитирования:** Мосоян М.С., Шелипанов Д.А., Федотов П.А., Федоров Д.А., Симоненко М.А. Опыт выполнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии у пациентов после трансплантации сердца. Урология. 2023;3:92–97

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.92-97>

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) представляет собой актуальную проблему современной онкоурологии, сохраняя за собой лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями по всему миру; отмечается тенденция роста показателя заболеваемости РПЖ [1–5]. У пациентов, перенесших трансплантацию сердца (ТС), онкологические заболевания являются наиболее частой причиной смерти, поскольку обязательное применение препаратов, вызывающих иммуносупрессию у пациентов после ТС, повышает риск развития злокачественных новообразований [6, 7]. На онкогенез после ТС влияет множество механизмов, в том числе снижение иммунореактивности пациента из-за хронической иммуносупрессии, повышенное влияние онкогенных вирусов, интенсивность и продолжительность иммуносупрессии [8].

Основные методы лечения локализованного РПЖ включают активное наблюдение, лучевую терапию (брахитерапию и дистанционную лучевую терапию) с гормональной терапией или без нее и хирургическое вмешательство [9]. Вместе с тем большинство лечебных воздействий, которые применяются при онкологических заболеваниях, могут вызвать нежелательные последствия у пациентов после ТС. В частности, препараты для андроген-депривантной терапии, химиопрепараты различных групп имеют кардиотоксичное действие, что обуславливает ограничение их применения у больных после ТС [10]. На сегодняшний день отсутствуют крупные исследования, в которых изучались бы преимущества какого-либо из этих методов лечения у пациентов с пересаженным сердцем и РПЖ.

**Материалы и методы.** За период с февраля 2021 по ноябрь 2021 г. в НМИЦ им. В. А. Алмазова были выполнены три

робот-ассистированные радикальные простатэктомии по поводу локализованного РПЖ у пациентов после перенесенной ТС. Всем пациентам была осуществлена ортотопическая ТС по бикавальной методике в условиях экстракорпорального кровообращения. У всех больных был ишемический генез хронической сердечной недостаточности. Одному пациенту операция выполнена в 2014 г., двум другим – в 2015 г. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия включала применение ингибиторов кальциневрина ( $n=3$ ; такролимуса), антиметаболитов ( $n=1$ ; микофеноловая кислота), блокаторов mTOR (mammalian target of rapamycin) ( $n=2$ ; эверолимус) и глюкокортикостероидов ( $n=1$ ; метилпреднизолон). Несмотря на диагностированную онкопатологию, один из пациентов продолжил получать микофеноловую кислоту в связи с наличием в анамнезе нежелательного явления на применение эверолимуса. При плановом обследовании у всех больных выявлено повышение уровня простатоспецифического антигена (ПСА), в связи с чем после дообследования (ультразвуковое исследование [УЗИ] малого таза, магнитно-резонансная томография/мультиспиральная компьютерная томография [МРТ/МСКТ] малого таза) была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы, гистологически верифицирована аденокарцинома. Также во всех случаях выполнялась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ всего тела с  $^{68}\text{Ga}$ -простат-специфическим мембранным антигеном (ПСМА). На момент установки диагноза у всех троих пациентов имел место локализованный процесс низкого риска, в связи с чем консилиумом было принято решение об активном наблюдении. Во всех трех случаях за период наблюдения (10–24 мес.) зафиксировано повышение уровня ПСА в динамике, в связи с чем пациентам предложено радикальное лечение. С учетом большого количества остаточной мочи у всех троих пациентов лучевые методы лечения не рассматривались и была избрана тактика оперативного вмешательства

в объеме робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП). Основные демографические и предоперационные показатели представлены в табл. 1.

**Результаты.** Все пациенты были госпитализированы за 3–4 дня до планируемой операции. Подготовка к операции, а также курация пациентов осуществлялись совместно урологами и кардиологами-трансплантологами. В рамках подготовки перед операцией была выполнена редукция иммуносупрессивной терапии (пропуск микофеноловой кислоты/эверолимуса) с вечера накануне операции и в день хирургического вмешательства. Также временно отменен прием антиагрегантов ( $n=2$ ) и новых оральных антикоагулянтов ( $n=1$ ) с последующим назначением подкожных инъекций эноксапарина натрия. После стабилизации состояния пациентов и отмены антикоагулянтов прямого действия возобновлен прием антиагрегантов или апиксабана. Основные периоперационные показатели изложены в табл. 2.

#### Пациент 1:

Пациент В. 69 лет в 2015 г. перенес ТС по бикавальной методике по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) (острый инфаркт миокарда [ОИМ] от 2010 г.) с исходом в дилатацию камер сердца, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК). В анамнезе также имплантация постоянного электрокардиостимулятора, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая болезнь почек (ХБП) С3б.

В качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии пациент принимал таблетки такролимус в дозировке 3,0 мг в 08.00 и 3,0 мг в 20.00, таблетки эверолимус 1,50 мг в 10.00 и 1,25 мг в 22.00. В связи с планируемым оперативным вмешательством последний был отменен вечером накануне перед операцией, его прием был возобновлен на следующий день после операции.

Таблица 1  
Общая характеристика пациентов перед началом радикального хирургического лечения

|                                                                                  | Пациент 1                                                                                                   | Пациент 2                                                                 | Пациент 3                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст, лет                                                                     | 69                                                                                                          | 65                                                                        | 64                                                                             |
| Лет после ТС до РАРП                                                             | 6                                                                                                           | 7                                                                         | 6                                                                              |
| Вес, кг                                                                          | 98                                                                                                          | 110                                                                       | 67                                                                             |
| Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>                                       | 30,9                                                                                                        | 36,3                                                                      | 24,3                                                                           |
| Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л                                              | 151,6                                                                                                       | 126,9                                                                     | 83,8                                                                           |
| Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                | 42,31                                                                                                       | 52,58                                                                     | 85,15                                                                          |
| Режим иммуносупрессии на момент выявления рака предстательной железы (препараты) | Такролимус 3,5 мг+3,0 мг (утро/вечер)<br>Эверолимус 1,5 мг+1,5 мг (утро/вечер)<br>Метипред 1 мг/сут. (утро) | Такролимус 2,0+2,0 мг (утро/вечер)<br>Микофеноловая кислота 360 мг+360 мг | Такролимус 0,5 мг+0,5 мг (утро/вечер)<br>Эверолимус 0,5 мг+0,5 мг (утро/вечер) |
| ПСА 1 (первичный), нг/мл                                                         | 5,09                                                                                                        | 6,1                                                                       | 9,21                                                                           |
| ПСА 2 (повторный), нг/мл                                                         | 10,4                                                                                                        | 7,4                                                                       | 15,18                                                                          |
| Сумма баллов по Глиссону, ISUP (биопсия)                                         | 3+3, 1                                                                                                      | 3+3, 1                                                                    | 3+3, 1                                                                         |
| Длительность активного наблюдения, месяцев                                       | 24                                                                                                          | 18                                                                        | 10                                                                             |
| Стадия Т                                                                         | 2a                                                                                                          | 2a                                                                        | 2c                                                                             |
| V прост, см <sup>3</sup>                                                         | 68                                                                                                          | 93                                                                        | 45,5                                                                           |
| V остаточной мочи, мл                                                            | 95                                                                                                          | 180                                                                       | 130                                                                            |
| Оценка симптомов нижних мочевых путей (сумма баллов по IPSS)                     | 14                                                                                                          | 33                                                                        | 5                                                                              |
| Оценка эректильной функции (сумма баллов по IIEF-5)                              | 17                                                                                                          | 15                                                                        | 17                                                                             |

Периоперационные показатели и отдаленные результаты лечения

Т а б л и ц а 2

|                                                  | Пациент 1                              | Пациент 2                                                | Пациент 3                           |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Длительность операции, мин                       | 115                                    | 190                                                      | 150                                 |
| Консольное время, мин                            | 60                                     | 110                                                      | 80                                  |
| Объем кровопотери, мл                            | 100                                    | 140                                                      | 110                                 |
| Осложнения                                       | ТЭЛА мелких ветвей,<br>уринфекция, ОЗМ | —                                                        | —                                   |
| Удаление катетера, сутки после операции          | 14                                     | 8                                                        | 8                                   |
| Длительность госпитализации, койко-дни           | 23                                     | 13                                                       | 13                                  |
| Стадия pT                                        | 2a                                     | 2c                                                       | 3a                                  |
| Сумма баллов по Глисон (послеоперационный), ISUP | 3+4, 2                                 | 3+3, 1                                                   | 3+4, 2                              |
| Период наблюдения, мес.                          | 18                                     | 14                                                       | 12                                  |
| ПСА через 12 мес. после операции, нг/мл          | 0,001                                  | 0,003                                                    | 0,015                               |
| Удержание мочи (полный контроль мочеиспускания)  | 3 мес. (не использует<br>прокладки)    | 3 мес. (использует 1 страхо-<br>вочную прокладку в день) | 3 мес. (не использует<br>прокладки) |

Следует отметить, что у пациента после пересадки по результатам элетрокардиографии (ЭКГ) регистрируется два водителя ритма (электрофизиологическая особенность работы сердечного трансплантата) и ритм работы кардиостимулятора, что затрудняет диагностику нарушений ритма. Учитывая это, у хирурга было существенное ограничение в использовании монополярной коагуляции, что в свою очередь затрудняло процесс выполнения операции, особенно в условиях постоянного приема препаратов, влияющих на систему гемостаза (до госпитализации пациент принимал ривароксабан 15 мг/день, в день госпитализации переведен на подкожные инъекции эноксапарина натрия в дозировке 0,8 мл 2 раза в день). Со дня поступления проводилась инфузионная терапия (гидратация изотоническим физиологическим раствором 1000 мл в сутки) для профилактики прогрессии почечной дисфункции. С первых суток послеоперационного периода объем инфузии составлял 2000 мл/сут. со спазмолитиком (дротаверин 20 мг). В связи с нарастанием почечной дисфункции к инфузионной терапии добавлен *S. Euphillini* 10 мл — 2,4%. С учетом выпитой жидкости и инфузионной терапии введенный объем составлял 4 л/сут. под контролем суточного диуреза и жидкостного баланса, а также показателей азотемии.

02.02.2021 в ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. В послеоперационном периоде выполнялись контроль артериального давления и пульса дважды в день, трехчасовая термометрия. На 3-и сутки послеоперационного периода у пациента была диагностирована тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА) (с повышением уровня Д-димера до 1,790 мкг/мл FEU, подтверждена при МСКТ органов грудной клетки). С учетом иммунокомпрометированного статуса, появления фебрильной лихорадки, нарастания уровня С-реактивного белка назначена антибактериальная терапия. Применение антикоагулянтов продолжено. С целью оценки функции сердечного трансплантата на 4-е сутки после операции выполнялась эхокардиография (Эхо-КГ), при которой функциональные нарушения функции не выявлены. С четвертых суток послеоперационного периода в связи с текущим воспалительным процессом прием эверолимуса был приостановлен и возобновлен с 15-х суток после операции. В раннем послеоперационном периоде помимо этого отмечалось повышение уровня креатинина крови до 223 мкмоль/л, по поводу чего проводилась инфузионная терапия под конт-ролем электролитного баланса. Следует также отметить, что в послеоперационном периоде отмечались повторные эпизоды повышения температуры тела

до фебрильных значений (максимально 38,6°C), что было связано с инфекцией мочевыводящих путей, и сопровождалось минимальным повышением воспалительных маркеров; лейкоцитоза не наблюдалось, максимальный уровень С-реактивного белка составлял 31,4 мг/л. На фоне проводимой антибактериальной противовоспалительной дезинтоксикационной терапии отмечалась положительная динамика. На 7-е сутки после операции выполнена цистография, по результатам которой экстрavasации контрастного вещества за пределы везикоуретрального анастомоза не наблюдалось. В тот же день был удален уретральный катетер, после чего возникла острая задержка мочи и был вновь установлен уретральный катетер. На 14-е сутки после повторного проведения цистографии уретральный катетер был удален. Пациент выписан из стационара на 15-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

#### Пациент 2:

Пациенту Ф. 65 лет в 2014 г. выполнена ортотопическая ТС по бикавальной методике по поводу ИБС, стенокардии напряжения III ФК. ПИКС. ХСН III ФК.

В анамнезе: гипертоническая болезнь III стадии, риск — 4, хронический бронхит с частыми обострениями, двусторонняя полисегментарная пневмония 2016 г.

В качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии пациент принимал таблетки такролимус 2,0 мг в 08.00 утра и 1,5 мг в 20.00 вечера по четным/2,0 мг в 08.00 утра и 2,0 мг в 20.00 вечера по нечетным дням, а также таблетки микофеноловой кислоты 360 мг в 10.00 и 360 мг в 22.00, последний был временно отменен в связи с оперативным вмешательством (за день до операции). Прием микофеноловой кислоты был возобновлен с 4-х суток послеоперационного периода. Со дня поступления в стационар пациент был переведен с приема таблеток ацетилсалициловой кислоты 100 мг утром на подкожные инъекции эноксапарина натрия в дозировке 0,8 мл/сут. (с последующим возобновлением приема ацетилсалициловой кислоты в прежней дозировке с 5-х суток послеоперационного периода). Со дня поступления проводилась инфузионная терапия аналогично, как у пациента 1.

26.08.2021 больному выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж из брюшной полости удален на 3-и сутки послеоперационного периода. По результатам цистографии, выполненной на 7-е сутки после операции, признаков экстрavasации контрастного вещества за пределы везикоуретрального анастомоза не выявлено.



Уретральный катетер удален на 8-е сутки после операции. Отмечено немедленное удержание мочи после удаления катетера. В контрольных анализах крови и мочи — без воспалительной реакции. Пациент выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки после операции.

#### Пациент 3:

Пациенту Г. 64 лет в 2015 г. выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике по поводу ИБС, стенокардии напряжения III ФК, постинфарктного кардиосклероза (ИМ 1996, 2014) с исходом в дилатацию камер сердца.

В анамнезе: гипертоническая болезнь III ст. Риск — 4. Первичная дисфункция трансплантата, правожелудочковая недостаточность, легочная гипертензия от 21.08.2015, реконвалесцент. Острое почечное повреждение от 21.08.2015, реконвалесцент. Внебольничная пневмония от 2016, 2019, 2020 гг., реконвалесцент. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) II стадии, ремиссия.

В качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии пациент принимал таблетки такролимус (1 мг 2 раза в день), а также таблетки эверолимус (0,5 мг 2 раза в день), последний был временно отменен в связи с оперативным вмешательством (за день до операции). Прием эверолимуса был возобновлен на следующий день после операции. Пациент также принимал в постоянном режиме таблетки ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут. — препарат также был временно отменен за 5 дней до операции, со дня поступления в стационар пациент был переведен на подкожные инъекции эноксапарина натрия в дозировке 0,4 мл дважды в сутки. Пациент снова был переведен на прием антиагреганта в прежней дозировке с 5-х суток послеоперационного периода. Со дня поступления проводилась инфузионная терапия аналогично, как у пациентов 1 и 2.

09.11.2021 в ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. В послеоперационном периоде без осложнений. Дренаж удален на 3-и сутки после операции. На 8-е сутки после операции выполнена цистография, по данным которой признаков экстравазации контрастного вещества в проекции везикоуретрального анастомоза нет. Мочевой катетер удален на 8-е сутки послеоперационного периода. После удаления катетера отмечается немедленное удержание мочи. Пациент был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки послеоперационного периода.

Ни у одного из пациентов в течение периода наблюдения (12–18 мес., в среднем 14,6 мес.) не отмечено биохимического рецидива РПЖ, прогрессирования заболевания — показатели ПСА крови в пределах нормы (0,001–0,015 нг/мл). Во всех наблюдениях восстановление удержания мочи отмечено к 3-му месяцу после операции (пациенты используют не более 1 «страховочной» урологической прокладки в день). Ни в одном наблюдении не было зафиксировано поздних послеоперационных осложнений за период наблюдения.

**Обсуждение.** РПЖ является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний у пациентов после ТС [11, 12]. В крупном исследовании Liao и соавт. были проанализированы результаты лечения 320 больных РПЖ после трансплантации органов. Авторы заключают, что пациенты после трансплантации солидных органов, в том числе сердца, должны получать лечение в соответствии с текущими стандартами оказания медицинской помощи онкологическим больным, в том числе опцию активного наблюдения при РПЖ низкого риска [13].

Существуют работы, демонстрирующие эффективность лучевой терапии в лечении РПЖ у пациентов, перенесших ТС. Так, в исследовании Oh и соавт., в котором представлено 28 наблюдений проведения радиотерапии (брахитерапии и дистанционной лучевой терапии) пациентам после предшествующей трансплантации солидных органов были достигнуты хорошие онкологические результаты, в том числе показатели безрецидивной (95,8%) и общей (93,8%) выживаемости при приемлемом уровне токсичности [14]. В исследовании Coombs и соавт. продемонстрированы сопоставимые с общей популяцией больных РПЖ онкологические показатели при брахитерапии пациентов с РПЖ после трансплантации органов [15].

Первое клиническое наблюдение выполнения радикальной позадилонной простатэктомии у больного с трансплантированным сердцем было представлено в 1995 г. G. Ciancio и соавт. (США) [16]. С тех пор хирургическое лечение у этой категории пациентов успешно применяется в экспертных центрах. Несмотря на это, на данный момент не существует крупных исследований, посвященных робот-ассистированной радикальной простатэктомии у пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Мировые данные ограничиваются единичными представлениями клинических наблюдений. В 2012 г. Axstona и соавт. (Норвегия) было опубликовано представление клинического наблюдения выполнения РАРП пациенту после перенесенной ТС [17]. В 2013 г. еще одно клиническое наблюдение выполнения подобной операции представлено Singh и соавт. (США) [18]. В обоих наблюдениях решение о необходимости выполнения радикальной простатэктомии принято на основании повышения уровня ПСА крови во время периода наблюдения (поскольку оба пациента были квалифицированы в группу активного наблюдения в связи с локализованным процессом низкого риска). Также Rose и соавт. в своем исследовании проанализировали 20 наблюдений проведения робот-ассистированных радикальных простатэктомий пациентам с трансплантацией солидных органов, из которых у 3 больных имела место ТС. В данной работе заключается, что робот-ассистированная радикальная простатэктомия является технически осуществимым методом лечения тщательно отобранных пациентов с трансплантацией солидных органов [19].

Насколько нам известно, мы представляем первое наблюдение выполнения роботизированной лапароскопической радикальной простатэктомии у пациента с предшествующей трансплантацией сердца в России и Восточной Европе. Интраоперационных и послеоперационных осложнений не было, также не было никаких осложнений во время проведения анестезиологического пособия. Время операции было сопоставимым со средним временем робот-ассистированной простатэктомии, сделанной в нашем учреждении. Длительность госпитализации у пациентов после трансплантации сердца была значительно больше, чем в общей когорте пациентов, в связи с более длительной подготовкой к вмешательству, а также более длительным наблюдением после удаления мочевого катетера [20]. В послеоперационном периоде у пациентов не было никаких клинических, инструментальных признаков сердечно-сосудистой декомпенсации. У пациентов не было выявлено клинических признаков каких-либо серьезных послеоперационных осложнений. Считаем обязательным ведение таких пациентов совместно с кардиологом-трансплантологом, обязательное обсуждение каждого пациента на мультидисциплинарном консилиуме с участием уролога, онколога, кардиолога-трансплантолога, анестезиолога-реаниматолога.

**Заключение.** Настоящий отчет свидетельствует о технической возможности применения робот-ассистированной радикальной простатэктомии у пациентов после трансплантации сердца с удовлетворительными периоперационными показателями, а также онкологическими и функциональными исходами.

В работе с такими пациентами считаем важными следующие пункты:

- Ведение, подготовка к операции, а также лечение в послеоперационном периоде таких пациентов должно осуществляться в условиях многопрофильного центра экспертного уровня с участием мультидисциплинарной команды врачей — урологов, онкологов, кардиологов-трансплантологов и других специалистов.
- Диспансеризация пациентов позволяет своевременно выявлять онкопатологию в посттрансплантационном периоде и подготавливать пациента к плановому оперативному вмешательству. В случае развития осложнений и сопутствующих заболеваний преемственность между врачами различных специальностей и трансплантологами, как и между амбулаторным и стационарным этапами наблюдения, позволяет индивидуализировать алгоритм ведения больного и улучшает его выживаемость.
- Хирургическое вмешательство после ТС должно проводиться на фоне временной редукции иммуносупрессивной терапии. Также подготовка больных включает выбор антибиотикопрофилактики с учетом лекарственных взаимодействий и данных анамнеза, коррекции кроверазжижающей терапии и проведения инфузионной терапии для профилактики ухудшения почечной дисфункции.
- Техника выполнения хирургического вмешательства трансплантированным пациентам значимо не отличается от общепринятых методик, но требует учета перенесенных в анамнезе операций и сопутствующих заболеваний.
- При оценке течения раннего послеоперационного периода у реципиентов сердца должны учитываться следующие особенности: атипичная симптоматика из-за иммунокомпрометированного статуса, наличие денервированного сердца (низкая вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС), синусовая тахикардия, два водителя ритма из синусового узла), динамика исходной анемии, концентрации иммуносупрессивных препаратов и влияние применяемых антикоагулянтов.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021;149(4):778–789.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019).
3. The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019).
4. Kaprin A.D., Alekseev B.A., Marveev V.B., Pushkar' D.Iu., Govorov A.V., Gorbun' N.A., Kirichek A.A., Biriukov V.A., Volkova M.I., Guldov I.A., Gumenenskaja Iu.V., Krylov V.V., Kariakin O.B., Krashennnikov A.A., Mardynskii Iu.S., Niuško K.M., Zakharova T.I., Kostin A.A., Khmelevskii E.V., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Falaleeva N.A., Filonenko E.V., Nevol'skikh A.A., Ivanov S.A., Khalilova Zh.V., Gevorkian T.G. Prostate cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):211–247. Doi: 10.26442/18151434.2021.2.200959. Russian (Каприн А.Д., Алексеев Б.А., Матвеев В.Б., Пушкар' Д.Ю., Говоров А.В., Горбань Н.А., Киричек А.А., Бирюков В.А., Волкова М.И., Гулидов И.А., Гуменешкая Ю.В., Крылов В.В., Карякин О.Б., Крашенинников А.А.,

- Mardynskii Iu.S., Niuško K.M., Zakharova T.I., Kostin A.A., Khmelevskii E.V., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Falaleeva N.A., Filonenko E.V., Nevol'skikh A.A., Ivanov S.A., Hailova Zh.V., Gevorkian T.G. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. *Современная Онкология*. 2021; 23(2):211–247. Doi: 10.26442/18151434.2021.2.200959).
5. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33.
6. Chen P.L., Chang H.H., Chen I.M., Lai S.T., Shih C.C., Weng Z.C., Hsieh Y.C., Yang A.H. Malignancy after heart transplantation. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2009;72(11):588–593.
7. Lateef N., Abdul Basit K., Abbasi N., Kazmi S.M., Ansari A.B., Shah M. Malignancies after heart transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(1):12–16.
8. Mudigonda P., Berardi C., Chetram V., Barac A., Cheng R. Implications of cancer prior to and after heart transplantation. *Heart*. 2022;108(6):414–421.
9. Knipper S., Ott S., Schlemmer H.P., Grimm M.O., Graefen M., Wiegell T. Options for curative treatment of localized prostate cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021;118(13):228.
10. Singh Z., Holt S.K., Gore J.L., Nyame Y.A., Wright J.L., Schade G.R. Aggressive Prostate Cancer at Presentation Following Solid Organ Transplantation. *European Urology Open Science*. 2022;39:79–82.
11. Hall E.C., Pfeiffer R.M., Segev D.L., Engels E.A. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer*. 2013;119(12):2300–2308.
12. Collett D., Mumford L., Banner N.R., Neuberger J., Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(8):1889–1896.
13. Liauw S.L., Ham S.A., Das L.C., Rudra S., Packiam V.T., Koshy M., Weichselbaum R.R., Becker Y.T., Bodzin A.S., Eggener S.E. Prostate cancer outcomes following solid-organ transplantation: a SEER-Medicare analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(8):847–854.
14. Oh S.C., Tariq M.B., Reddy C.A., Cizek J.P., Stephens K.L., Tendulkar R.D. Outcomes in organ transplant recipients with prostate cancer treated with radiotherapy. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2019;17(1):e162–6.
15. Coombs C.C., Hertzfeld K., Barrett W. Outcomes in transplant patients undergoing brachytherapy for prostate cancer. *American journal of clinical oncology*. 2012;35(1):40–44.
16. Ciancio G., Antun R.A., Norberg D.G., Mitrani A.A., de Marchena E., Soloway M.S. Prostate cancer after heart transplantation. *The Journal of urology*. 1995;153(1):158–160.
17. Axcrone K., Vlatkovic L., Hovland J., Brennhovd B., Kongsgaard U., Giercksky K.E. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy in a 68-year-old patient with previous heart transplantation and pelvic irradiation. *Journal of robotic surgery*. 2012;6(1):81–83.
18. Singh I., Patel B.N., Thohan V., Hemal A.K. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy after heart transplantation. *Urology Annals*. 2013;5(1):56.
19. Rose K., Arora K., Faraj K., Scott D., Castle E., Andrews P., Ferrigni R. MP67-15 robot assisted radical prostatectomy with solid organ transplantation: surgical technique, complications, and oncologic outcomes. *The Journal of Urology*. 2020;203 (Suppl. 4):e1031.
20. Al-Shukri S.Kh., Mosoyan M.S., Semenov D.Yu., Ilyin D.M. Experience of 424 robot-assisted interventions in St. Petersburg: radical prostatectomy, kidney resection and nephrectomy. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*. 2016;175(5):74–77. Russian (Аль-Шукри, С.Х., Мосоян, М.С., Семенов, Д.Ю., Ильин, Д.М. Опыт 424 робот-ассистированных вмешательств в Санкт-Петербурге: радикальная простатэктомия, резекция почки и нефрэктомия. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2016;175(5):74–77).

Поступила 17.03.2022

Принята в печать 26.10.2022

Received 17.03.2022

Accepted 26.10.2022

Источник финансирования: Государственное задание № 056-00109-21-02

Financing: State assignment No. 056-00109-21-02.

#### EXPERIENCE IN PERFORMING ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION

M.S. Mosoyan, D.A. Shelipanov, P.A. Fedotov,  
D.A. Fedorov, M.A. Simonenko

FGBU NMRC named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: M.S. Mosoyan – Ph.D., MD, Head of the Department of Urology with Department of Urology with a course of

Robotic surgery with a clinic of FGBU NMRC named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, professor at the Department of Urology with a course of Robotic surgery with a clinic, Chief of the Center of Robotic Surgery; FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: moso03@yandex.ru

**Introduction.** Prostate cancer (PCa) occupies a leading position in the structure of oncological morbidity and mortality and is an urgent problem of modern oncology. In recipients after organ transplantation, due to the intake of immunosuppressants, the risk of aggressive forms of cancer increases, which necessitates active treatment. In the world, there is not enough data on the radical treatment of PCa in patients after heart transplantation (HT), especially on surgical treatment. We present the first experience in Russia and Eastern Europe of 3 robot-assisted radical prostatectomy for localized PCa in patients after HT.

**Materials and methods.** The procedures were performed from February 2021 to November 2021 at the FGBU NMRC named after V.A. Almazov. Preoperative preparation, as well as postoperative management of patients was carried out jointly by urologists and transplant cardiologists.

**Results.** The main demographic, perioperative indicators, as well as oncological and non-oncological outcomes are presented. All patients were discharged from the hospital in a satisfactory condition. During the follow-up period, there were no biochemical recurrences of PCa. Early urinary continence in all three patients was satisfactory.

**Conclusion.** Thus, robot-assisted radical prostatectomy in patients after HT is a technically feasible, effective, and safe treatment for PCa. The comparative studies with prolonged follow-up are needed.

**Key words:** prostate cancer, robot-assisted prostatectomy, heart transplantation

*Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest. For citation: Mosoyan M.S., Shelipyanov D.A., Fedotov P.A., Fedorov D.A., Simonenko M.A. Experience in performing robot-assisted radical prostatectomy in patients after heart transplantation. Urologia. 2023;3:92–97*

*Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.92-97>*

#### **Информация об авторах:**

Мосоян М.С. — д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры урологии с курсом роботической хирургии с клиникой, руководитель центра роботической хирургии; ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: moso03@yandex.ru. Scopus ID: 57208982777, eLibrary SPIN-код: 5716-9089, Author ID: 388586

Шелипанов Д.А. — к.м.н., заведующий отделением урологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shelipyanov\_da@almazovcentre.ru

Федотов П.А. — к.м.н., заведующий НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: drheart@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7452-1971

Федоров Д.А. — ассистент кафедры урологии с курсом роботической хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: tvoiurolog@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6371-4620

Симоненко М.А. — научный сотрудник НИЛ кардиопульмонального тестирования, врач-кардиолог-трансплантолог КДЦ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3228-1188

#### **Author information:**

Mosoyan M.S. — Ph.D., MD, Head of the Department of Urology with Department of Urology with a course of Robotic surgery with a clinic of FGBU NMRC named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, professor at the Department of Urology with a course of Robotic surgery with a clinic, Chief of the Center of Robotic Surgery; FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: moso03@yandex.ru. Scopus ID: 57208982777, eLibrary SPIN-код: 5716-9089, Author ID: 388586

Shelipyanov D.A. — Ph.D., Head of the Department of Urology of FGBU NMRC named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shelipyanov\_da@almazovcentre.ru

Fedotov P.A. — Ph.D., Head of the Research Laboratory of High-Tech treatment methods of heart failure, FGBU NMRC named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: drheart@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7452-1971

Fedorov D.A. — assistant at the Department of Urology with Department of Urology with a course of Robotic surgery with a clinic of FGBU NMRC named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: tvoiurolog@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6371-4620

Simonenko M.A. — researcher of the Research Laboratory of Cardiopulmonary Testing, transplant cardiologist of Clinical and Diagnostic Center of FGBU NMRC named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3228-1188



## ГИГАНТСКИЕ КАМНИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Махачкала, Россия; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Махачкала, Россия; <sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Москва, Россия; <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Москва, Россия

Автор для связи: М. И. Катибов — д.м.н., доцент, заведующий урологическим отделением государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница», Махачкала, Россия; e-mail: mikatibov@mail.ru

*Мелкие камни предстательной железы часто обнаруживаются случайно при клиническом и рентгенологическом обследовании. Однако в некоторых случаях имеют место камни больших размеров, полностью замещающие предстательную железу и вызывающие различные клинические симптомы. Образование таких крупных камней происходит в основном на фоне хронического рефлюкса мочи. В мировой литературе насчитывается 20 работ, посвященных описанию случаев образования гигантских камней в предстательной железе. Для лечения таких камней применяются как открытые, так и эндоскопические методы. В представленном нами клиническом наблюдении были использованы симультанно открытый и эндоскопический методы. Такая тактика была выбрана с целью проведения лечения в один этап и одномоментного решения проблемы сразу двух имевшихся у пациента заболеваний — стриктуры уретры и гигантских камней предстательной железы.*

**Ключевые слова:** камни предстательной железы, литотрипсия, стриктура уретры, симптомы нижних мочевыводящих путей

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Катибов М.И., Богданов А.Б., Магомедов З.М., Моллаева К.Э. Гигантские камни предстательной железы. Урология. 2023;3:98–101  
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.98-101>

Камни предстательной железы достаточно часто встречаются у мужчин среднего и старшего возраста. Тем не менее частота образования камней, механизм их образования, взаимосвязь с доброкачественными или злокачественными заболеваниями предстательной железы, а также клиническое значение до конца не изучены [1].

Если камни предстательной железы небольших размеров имеют в основном бессимптомный характер, то камни крупных размеров занимают особое место, так как они обуславливают развитие определенных клинических симптомов. Крупные камни могут приводить к сдавлению ткани предстательной железы и развитию в последующем ее атрофии, компрессии простатических протоков, стенозу или обструкции простатического отдела уретры. Все эти факторы способствуют рефлюксу мочи в предстательную железу и персистенции мочевой инфекции, тем самым поддерживая хронический воспалительный процесс в предстательной железе и обуславливая развитие различных симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП).

Крупные камни, практически полностью занимающие объем предстательной железы, принято называть гигантскими. К настоящему времени в мировой литературе насчитывается около 20 сообщений, посвященных описанию подобных случаев [2]. Из-за малого числа таких наблюдений, неоднозначности клинического течения данных

камней и многообразия лечебной тактики, использованной в различных работах, вопросы изучения гигантских камней предстательной железы представляются актуальными.

### Клиническое наблюдение

Пациент 68 лет предъявлял жалобы на выраженные нарушения мочеиспускания (обструктивные СНМП) и периодическую лихорадку. Около 19 лет назад (в 2003 г.) была выполнена цистолитотомия, а затем трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы по поводу ее аденомы. В первый год после ТУР предстательной железы диагностирована стриктура уретры, по поводу которой оперативное лечение длительное время не проводили. В 2016 г. выполнена надлобковая цистостомия, а через несколько месяцев после нее — внутренняя оптическая уретротомия с удалением цистостомического дренажа. После данной операции обструктивная симптоматика сохранялась, и в апреле 2019 г. выполнена буккальная уретропластика по технике Азора по поводу стриктуры бульбомембранозного отдела уретры протяженностью 3 см. Примерно через 2,5 года после уретропластики отмечен рецидив обструктивной симптоматики с периодической лихорадкой, что стало поводом для данного обращения пациента за медицинской помощью в апреле 2022 г.

При пальцевом ректальном исследовании предстательная железа пациента незначительно увеличена, каменистой плотности, имеет бугристые контуры. Анализ мочи пока-



**Рис. 1.** Стриктура бульбозной уретры и множественные тени камней в проекции предстательной железы по данным ретроградной уретрографии

зал значительное повышение числа лейкоциты, а посев мочи выявил наличие *Proteus mirabilis* в количестве  $5 \times 10^6$  КОЕ/мл. Результаты всех рутинных исследований крови были в пределах нормы. Уровень простатического специфического антигена составил 2,0 нг/мл. При урофлоуметрии установлен обструктивный тип мочеиспускания с максимальной скоростью мочеиспускания 3 мл/с. Объем предстательной железы, по данным УЗИ, составлял 35 см<sup>3</sup>, объем остаточной мочи — 120 мл. При ретроградной уретрографии обнаружены стриктура бульбозного отдела уретры и множественные тени камней в проекции предстательной железы, занимающие практически всю ее площадь (рис. 1). Компьютерная томография подтвердила наличие в предстательной железе множества камней диаметром от 9 до 23 мм и плотностью от 995 до 1530 НУ, которые в виде единого конгломерата практически полностью занимали объем предстательной железы (рис. 2). Размеры этого конгломерата составляли 3,6×3,3×2,6 см. На основании указанных размеров данные

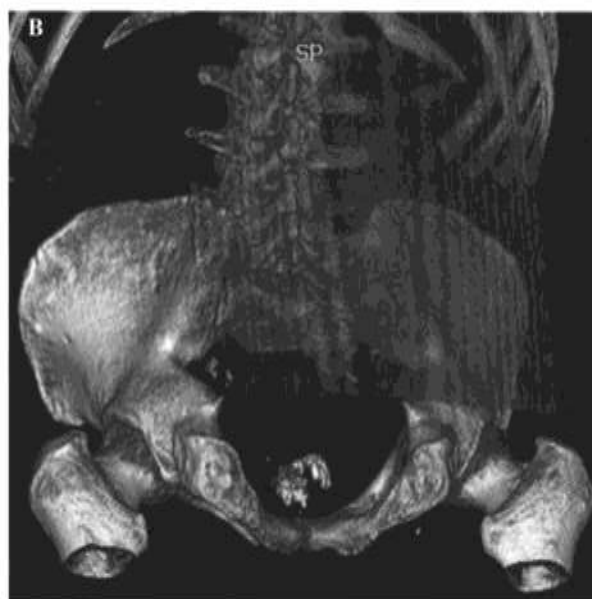
камни предстательной железы были отнесены к категории гигантских.

При уретроцистоскопии обнаружена выраженная стриктура бульбозной уретры, что препятствовало проведению инструмента проксимальнее данного участка. С учетом этого проведена лазерная уретротомия до достижения калибра уретры 14 Fr, что позволило провести инструмент до проксимальных отделов уретры и мочевого пузыря. При этом выявлено, что сбоку от семенного холмика с обеих сторон из расширенных отверстий простатических пазух выступают крупные камни.

Сначала выполнена промежностная уретростомия проксимальнее зоны стриктуры для проведения резектоскопа в заднюю уретру, так как провести данный инструмент через зону стриктуры уретры было невозможно. Затем проведена ТУР средней доли предстательной железы, в результате которой обнажились камни внутри предстательной железы (рис. 3). Последние были перемещены в мочевой пузырь и подвергнуты комбинированной (пневматическая+лазерная) литотрипсии. На начальном этапе для дезинтеграции камней до мелких частей использован пневматический литотриптер, затем для фрагментации образовавшихся частей камней до размеров, позволивших предположить их самостоятельное отхождение, использован тулиевый лазер. Мелкие фрагменты конкрементов удалены с помощью эвакуатора Элика. Операция завершена установкой уретрального катетера через перинеальную уретростому. Общее время оперативного вмешательства составило 175 мин.

Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не отмечено. Уретральный катетер удален на 7-е сутки. После подтверждения элиминации всех фрагментов камней из предстательной железы и мочевого пузыря, по данным УЗИ, пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара.

Камни предстательной железы классифицируются как первичные (эндогенные) или вторичные (экзогенные). Первичные камни образуются из-за компонентов простатического секрета вследствие возрастных процессов и чаще всего существуют в виде множественных мелких камней



**Рис. 2.** Гигантские камни предстательной железы при 3D-реконструкции данных мультиспиральной компьютерной томографии: А — вид сверху и спереди; В — вид снизу и сзади



Рис. 3. Камни внутри предстательной железы, визуализированные после ТУР

размером от 0,5 до 5,0 мм. Вторичные камни образуются в виде мочевых камней из-за хронического рефлюкса мочи в предстательную железу, что приводит к отложению в ней неорганических солей кальция. Возраст появления вторичных камней сильно варьируется, и такие камни встречаются намного реже и имеют более крупный размер, чем первичные камни [1, 3].

В представленном нами наблюдении причиной образования крупных камней в предстательной железе служило длительно (почти 20 лет) существующее нарушение оттока мочи из нижних мочевыводящих путей, способствовавшее постоянному рефлюксу мочи в предстательную железу. Наличие стриктуры уретры служило препятствием для выбора эндоскопического лечения в качестве единственного метода лечения. Отказ от использования открытых техник операции (чреспузырная или позадилоновая) для удаления камней был обусловлен тем, что после них сохранялась проблема адекватного оттока мочи из нижних мочевыводящих путей из-за стриктуры уретры с соответствующей крайне высокой вероятностью повторного камнеобразования. В связи с отмеченными обстоятельствами был выбран комбинированный подход, позволивший одновременно решить проблему стриктуры уретры и камней предстательной железы. Данная тактика минимизировала дальнейший риск хронического рефлюкса мочи в предстательную железу и, следовательно, рецидива простатических камней.

Выбор лечебной опции в таких сложных клинических ситуациях зависит от множества факторов и должен быть строго индивидуализирован с учетом особенностей течения заболевания, характеристик пациента и технических возможностей клиники. В базе данных PubMed нами было идентифицировано всего 20 работ, которые суммарно включали описание 24 случаев гигантских камней предстательной железы. В это число не включены случаи ложного простатолитиаза, когда камни располагались не внутри предстательной железы, а в простатической части уретры. Среди этих наблюдений максимальный размер одного крупного камня достигал 6,5 см [4], а наибольшее количество камней внутри предстательной железы составляло 125 штук [5]. У 9 (37,5%) из 24 пациентов из данной серии работ для удаления камней была выбрана открытая

техника: а) чреспузырный доступ ( $n=6$ ) [3, 5–9]; б) позадилоновый доступ ( $n=2$ ) [10, 11]; в) позадилоновая радикальная нервосберегающая простатэктомия ( $n=1$ ) [12]. У остальных 15 (62,5%) пациентов был использован эндоскопический подход: а) трансуретральная литотрипсия без ТУР предстательной железы ( $n=7$ ) [4, 13, 14]; б) трансуретральная литотрипсия с предварительной ТУР предстательной железы ( $n=3$ ) [15–17]; в) ТУР предстательной железы с экстракцией камней без их дробления ( $n=4$ ) [18–21]; г) литотрипсия *in situ* цистотомическим доступом ( $n=1$ ) [22].

Гигантские камни, тотально или субтотально замещающие предстательную железу, встречаются крайне редко и образуются, как правило, на фоне застоя и хронического рефлюкса мочи в предстательную железу. Для удаления подобных камней часто приходится использовать различные открытые оперативные методики, хотя существует довольно много сообщений об успешном применении и эндоскопических методов лечения. В нашем наблюдении были использованы оба варианта лечения — открытый и эндоскопический. Такой подход позволил провести лечение в один этап, а также одновременно решить проблемы сразу двух имевшихся заболеваний — стриктуры уретры и гигантских камней предстательной железы.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hyun J.S. Clinical Significance of Prostatic Calculi: A Review. *World J Mens Health*. 2018;36(1):15–21. Doi: 10.5534/wjmh.17018.
- Kalathia J., Patel K., Agrawal S. Giant prostatic and bladder calculi: Endoscopic management and review of the literature. *Urol Case Rep*. 2020;35:101529. Doi: 10.1016/j.eucr.2020.101529.
- Nurtamin T., Klopung Y.P., Renaldo J. Symptomatic multiple prostatic calculi: A case report and literature review. *Urol Case Rep*. 2021;38:101690. Doi: 10.1016/j.eucr.2021.101690.
- Hasegawa M., Ohara R., Kanao K., Nakajima Y. Transurethral lithotripsy with holmium-YAG laser of a large exogenous prostatic calculus. *Urol Res*. 2011;39(2):153–155. Doi: 10.1007/s00240-010-0323-0.
- Kawashima H., Kashiwara N., Terada T., Kishimoto T. [A case of giant prostatic calculi]. *Hinyokika Kiyo*. 1992;38(7):853–855. Japanese.
- Tanabe Y., Tanaka H., Mizoguchi M., Oyama N. [A Case of Giant Prostatic Calculus]. *Hinyokika Kiyo*. 1965;11(6):501–504. Japanese.
- Dahl D.S. Obstructing prostatic calculi in a eunuch. *JAMA*. 1970;212(4):621–622.
- Gawande A.S., Kamat M.H., Seebode J.J. Giant prostatic calculi. *Urology*. 1974;4(3):319–321. Doi: 10.1016/0090-4295(74)90386-0.
- Kapogiannis F., Fasoulakis K., Fragkoulis C., Aggelopoulos A., Fasoulakis C. Total Osseous Calcification of the Prostate Gland. *Cureus*. 2020;12(7):e9239. Doi: 10.7759/cureus.9239.
- Shah S.K., Chau M.H., Schnepfer G.D., Lui P.D. Open prostatolithotomy for the management of giant prostatic calculi. *Urology*. 2007;70(5):1008. e9–10. Doi: 10.1016/j.urol.2007.08.018.
- Okulu E., Ener K., Aldemir M., Onen E., Keske M., Kayigil O. Multiple giant prostatic urethral stones with an ureteral stone in a young patient. *Urol Res*. 2012;40(2):185–187. Doi: 10.1007/s00240-011-0437-z.
- Virgili G., Forte F., Sansalone S., Attisani F., De Carolis A., Di Stasi S.M., Vespasiani G. Radical prostatectomy as unique chance for huge prostatic stones. *Arch Ital Urol Androl*. 2004;76(4):171–172.
- Goyal N.K., Goel A., Sankhwar S. Transurethral holmium-YAG laser lithotripsy for large symptomatic prostatic calculi: initial experience. *Urolithiasis*. 2013;41(4):355–359. Doi: 10.1007/s00240-013-0571-x.
- Hajji F., Lmezguidi K., Janane A., Ameur A. Large prostatic stones with staghorn renal calculus in a 61-year-old man: an unusual presentation of uncommon disease. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:ber2017219778. Doi: 10.1136/ber-2017-219778.
- Usta M.F., Baykara M., Erdoğru T., Köksal I.T. Idiopathic prostatic giant calculi in a young male patient. *Int Urol Nephrol*. 2005;37(2):295–297. Doi: 10.1007/s11255-004-7967-z.
- Li X.S., Quan C.Y., Li G., Cai Q.L., Hu B., Wang J.W., Niu Y.J. [Giant prostatic calculus with neurogenic bladder disease and prostate diverticulum: a case report and review of the literature]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2013;19(2):144–148. Chinese.



17. Den J., Kerr P.S., Dafashy T.J., Kosarek C.D., Roberts R.L., Sreshta J.N. Urethral Steinstrasse following Laser Lithotripsy of Prostatic Urethral Calculi. *Case Rep Urol*. 2018;2018:3459347. Doi: 10.1155/2018/3459347.
18. Kamai T., Toma T., Kano H., Ishiwata D. Urethral obstruction due to protruding prostatic calculi. *J Urol*. 1999;162(1):163–164. Doi: 10.1097/00005392-199907000-00044.
19. Calleja R., Yassari R., Wilkinson E.P., Webb R. Bladder outflow obstruction caused by prostatic calculi. *ScientificWorldJournal*. 2004;4(Suppl 1):46–47. Doi: 10.1100/tsw.2004.45.
20. Bedir S., Kiciler M., Akay O., Erdemir F., Avcı A., Özgök Y. Endoscopic treatment of multiple prostatic calculi causing urinary retention. *Int J Urol*. 2005;12(7):693–695. Doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01133.x.
21. Nimbalkar A., More V., Mehta S. Multiple Large Prostatic Stones Causing Chronic Pelvic Pain: A Case Report. *Cureus*. 2021;13(12):e20583. Doi: 10.7759/cureus.20583.
22. Najoui M., Qarro A., Ammani A., Alami M. Giant prostatic calculi. *Pan Afr Med J*. 2013;14:69. Doi: 10.11604/pamj.2013.14.69.2376.

Поступила 22.03.2023

Принята в печать 16.04.2023

Received 22.03.2023

Accepted 16.04.2023

Источник финансирования: отсутствует.  
Financing source: absents.

# GIANT PROSTATE STONES: CASE REPORT

M.I. Katibov<sup>1,2</sup>, A.B. Bogdanov<sup>3,4</sup>, Z.M. Magomedov<sup>1,2</sup>,  
K.E. Mollaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GBU of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital», Makhachkala, Russia; <sup>2</sup>GBOU VPO «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; <sup>3</sup>City clinical hospital named after S.P. Botkin, Moscow, Russia; <sup>4</sup>FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: M.I. Katibov – Ph.D., MD, Chief of the Urologic Department of GBU of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital», professor of the Department of Urology of GBOU VPO «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; e-mail: mikatibov@mail.ru

Small prostate stones are often found incidentally during clinical and radiological examination. Large stones, however, also may develop, replacing completely the prostate tissue and causing various symptoms. Such a large stones are commonly formed due to chronic urine reflux. There are 20 publications in the literature devoted to the patients with giant prostate stones. Open as well as endoscopic procedures can be performed. In our clinical case both approaches were done simultaneously. Such tactic was chosen in order to carry out a single-stage intervention, immediately solving two problems, i.e., urethral stricture and a giant prostate stone.

**Key words:** prostate stones, lithotripsy, urethral stricture, lower urinary tract symptoms

*Authors declare no conflict of interests. For citation: Katibov M.I., Bogdanov A.B., Magomedov Z.M., Mollaeva K.E. Giant prostate stones. Urologia. 2023;3:98–101*

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.98-101>

## Информация об авторах:

Катибов М.И. — д.м.н., доцент, заведующий урологическим отделением государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница», Махачкала, Россия; e-mail: mikatibov@mail.ru. ORCID: [orcid.org/0000-0002-6273-7660](https://orcid.org/0000-0002-6273-7660)

Богданов А.Б. — к.м.н., врач урологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры урологии и хирургической андрологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; e-mail: abbogdanov@hotmail.com. ORCID: [orcid.org/0000-0001-5347-8364](https://orcid.org/0000-0001-5347-8364)

Магомедов З.М. — к.м.н., врач уролог урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница», ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Россия; e-mail: zaurbeg.1978@mail.ru. ORCID: [orcid.org/0000-0003-4216-5666](https://orcid.org/0000-0003-4216-5666)

Моллаева К.Э. — студентка 5 курса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Россия; e-mail: kalimantana.mollaeva2001@mail.ru

## Author information:

Katibov M.I. – Ph.D., MD, Chief of the Urologic Department of GBU of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital», professor of the Department of Urology of GBOU VPO «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; e-mail: mikatibov@mail.ru. ORCID: [orcid.org/0000-0002-6273-7660](https://orcid.org/0000-0002-6273-7660)

Bogdanov A.B. – Ph.D., urologist at the Department of Urology of City clinical hospital named after S.P. Botkin, Moscow, Russia, associate professor at the Department of Urology and Surgical Andrology of FGBOU DPO RMANPO, Moscow, Russia; e-mail: abbogdanov@hotmail.com. ORCID: [orcid.org/0000-0001-5347-8364](https://orcid.org/0000-0001-5347-8364)

Magomedov Z.M. – Ph.D., urologist at the Urologic Department of GBU of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital», assistant at the Department of the Surgical Diseases of Pediatric, Stomatological and Medical-preventive faculties of GBOU VPO «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; e-mail: zaurbeg.1978@mail.ru. ORCID: [orcid.org/0000-0003-4216-5666](https://orcid.org/0000-0003-4216-5666)

Mollaeva K.E. – 5-year student of GBOU VPO «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; e-mail: kalimantana.mollaeva2001@mail.ru

В. С. Бощенко, Д. А. Маспанов, М. С. Лозовский, Е. Д. Кучина, М. В. Завьялова

## ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

Автор для связи: Д. А. Маспанов — ассистент кафедры общей и детской урологии-андрологии, врач-уролог урологического отделения клиник госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия, e-mail: maspanov.da@ssmu.ru

*В статье представлен опыт органосохраняющего лечения стромальной опухоли предстательной железы с неопределенным потенциалом злокачественности. Пациенту проведено оперативное вмешательство в объеме лапароскопического удаления новообразования простаты с сохранением самой предстательной железы. Мезенхимальные опухоли предстательной железы — это редкое заболевание простаты. Их диагностика затруднена ввиду небольшого опыта как патологоанатомов, так и у урологов. К мезенхимальным образованиям относится стромальная опухоль предстательной железы неопределенного потенциала злокачественности. Ввиду редкой встречаемости стромальной опухоли предстательной железы неопределенного потенциала злокачественности и трудностей ее диагностики рекомендуемый алгоритм лечения отсутствует. С учетом особенностей анатомического расположения опухоли пациенту была выполнена энуклеорезекция новообразования без удаления всей простаты. Контрольное обследование пациента, включая МРТ малого таза, проведено через 3 мес. после операции и показало отсутствие данных за прогрессирование заболевания.*

*Представленный клинический пример сохранения предстательной железы при удалении стромальной опухоли простаты неопределенного потенциала злокачественности демонстрирует возможность выполнения органосохраняющей операции пациентам с таким редким заболеванием. Но в связи с небольшим количеством публикаций и малым сроком наблюдения данные типы опухолей требуют дальнейшего изучения и оценки отдаленных результатов.*

**Ключевые слова:** новообразование предстательной железы, стромальная опухоль предстательной железы неопределенного потенциала злокачественности, мезенхимальная опухоль, органосохраняющая операция, экстраперитонеоскопическое удаление новообразования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Бощенко В.С., Маспанов Д.А., Лозовский М.С., Кучина Е.Д., Завьялова М.В. Органосохраняющее лечение стромальной опухоли предстательной железы неопределенного потенциала злокачественности. Урология. 2023;3:102–106

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.102-106>

Мезенхимальные опухоли предстательной железы (ПЖ) при гистологическом исследовании встречаются редко. Их диагностика затруднена ввиду небольшого опыта как у патологоанатомов, так и у урологов. В литературе по этой теме имеется не более 100 публикаций. В настоящее время отсутствует структурированная информация по этиологии, патогенезу, диагностике и тактике лечения мезенхимальных опухолей. Согласно классификации ВОЗ (2016) опухолей ПЖ, в раздел мезенхимальных опухолей включено 14 типов: стромальная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности (ICD-O код 8935/1); стромальная саркома (ICD-O код 8935/3); лейомиосаркома (ICD-O код 8890/3); рабдомиосаркома (ICD-O код 8900/3); лейомиома (ICD-O код 8890/0); ангиосаркома (ICD-O код 9120/3); синовиальная саркома (ICD-O код 9040/3); воспалительная миофибробластическая опухоль (ICD-O код 8825/1); остеосаркома (ICD-O код 9180/3); недифференцированная плеоморфная саркома (ICD-O код 8802/3); солитарная фиброзная опухоль (ICD-O код 8815/1); злокачественная солитарная фиброзная опухоль (ICD-O код 8815/3); гемангиома (ICD-O код 9120/0); зернистокле-

точная опухоль (ICD-O код 9580/0). Окончательная верификация проводится по результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования с использованием антител к виментину, десмину, общему и гладкомышечному актину, миогенину, рецепторам эстрогена и прогестерона. Немаловажное значение имеет тот факт, что мезенхимальные опухоли могут быть как доброкачественными, так и злокачественными [1].

По данным ряда авторов [2–4], стромальная опухоль ПЖ неопределенного потенциала злокачественности (ICD-O код 8935/1) относится к образованиям с благоприятным прогнозом. Однако М. Негави и соавт. [5], проведя анализ 50 пациентов, сообщили о случаях сочетания стромальной опухоли неопределенного потенциала злокачественности с саркомой и прогрессии стромальной опухоли в саркому.

Стромальная саркома (ICD-O код 8935/3) характеризуется более агрессивным течением. Она развивается из мезодермы в репродуктивном тракте. Факторы риска могут быть связаны с простатитом, травмой промежности, предшествующей биопсией ПЖ и облучением. Наиболее частый вид сарком — рабдомиосаркома — отличается более высокой

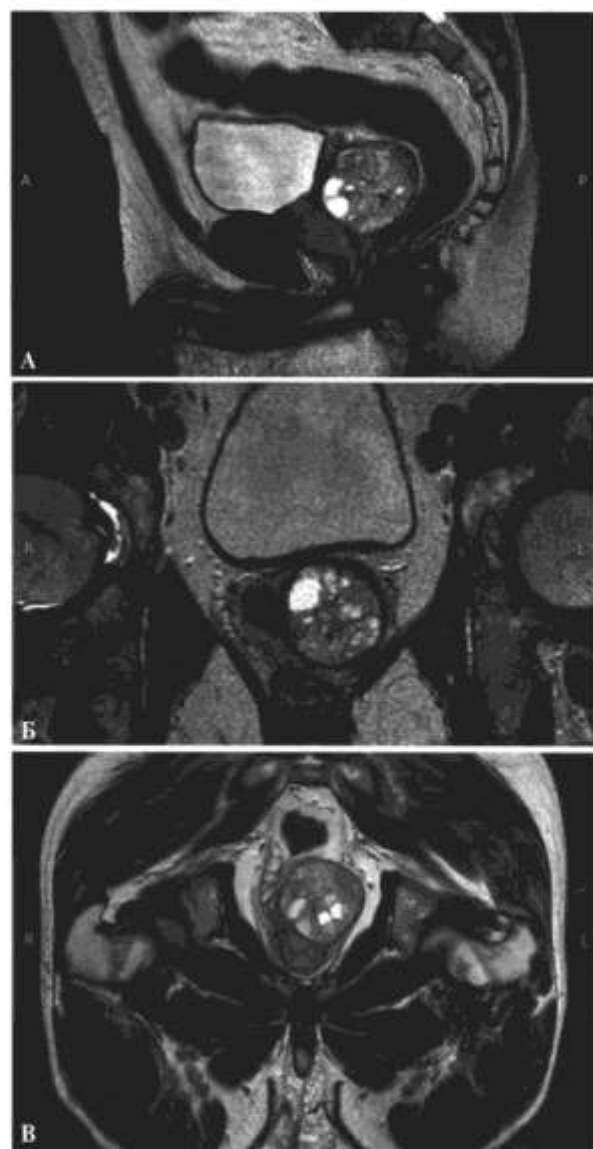
степенью злокачественности и является наиболее распространенным гистологическим подтипом; у детей около 40% сарком ПЖ являются рабдомиосаркомами. Вторым по частоте подтипом являются леймиосаркомы, на долю которых приходится почти 25% сарком. В основном они возникают у пожилых людей и имеют несколько меньшую степень злокачественности [6].

Гистологическая картина стромальных опухолей характеризуется повышенной клеточностью с наличием клеточной атипии. В клетках опухоли определяется увеличение ядра с наличием гиперхроматизации, также возможна мультинуклеация. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов ИГХ-исследования. Иммуногистохимически стромальные опухоли ПЖ обычно демонстрируют экспрессию CD34 и рецептора прогестерона [7].

Ввиду редкой встречаемости стромальной опухоли ПЖ неопределенного потенциала злокачественности, трудностей ее диагностики и отсутствия рекомендуемого алгоритма лечения представляем наш клинический опыт удаления стромальной опухоли лапароскопическим методом с сохранением ПЖ.

Пациент У. 62 лет поступил в урологическое отделение клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск) в плановом порядке в ноябре 2021 г. для выполнения биопсии ПЖ. На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на частое мочеиспускание, ноктурию до 4 раз в сутки. Перечисленные жалобы беспокоили длительное время (3–4 года). Обратился к урологу поликлиники, где было проведено обследование: ПСА крови, ТРУЗИ ПЖ, МРТ органов малого таза с контрастированием, после чего с результатами обследования поступил для выполнения биопсии ПЖ. При поступлении: ПСА 11,9 нг/мл. По данным ТРУЗИ, объем ПЖ составил 94 см<sup>3</sup>, из левой боковой доли исходит образование, располагающееся между основанием ПЖ и шейкой мочевого пузыря, с одной стороны, и прямой кишкой, с другой. Образование размером 60×43 мм с множественными жидкостными включениями, максимально до 12×10 мм, с локусами повышенного кровотока в режиме ЦДК. По результатам МРТ в транзитной зоне левой доли ПЖ определялось кистозно-солидное образование овоидной формы размером 58×52×50 мм, с участками кистозной перестройки и кровоизлияния; в левых отделах образования визуализировался участок гомогенного, умеренно сниженного МР-сигнала неправильной формы, с признаками ограничения диффузии и диффузного накопления контрастного препарата, без признаков экстракапсулярной экстензии (PIRADS 4) (рис. 1). Под контролем УЗИ 09.11.2021 выполнена промежуточная мультифокальная и прицельная биопсия ПЖ. Было взято по шесть фрагментов из обеих долей, а также два фрагмента из новообразования в левой доле. Результаты гистологического исследования: узловая гиперплазия ПЖ, железисто-гладкомышечный вариант. Хронический простатит, фиброз стромы. Атрофия части ацинарных структур.

В конце ноября 2021 г. в плановом порядке пациент поступил для проведения повторной биопсии ПЖ в связи с сохраняющимся высоким уровнем ПСА – 10,3 нг/мл. Под ультразвуковым контролем 01.12.2021 проведена повторная промежуточная мультифокальная и прицельная биопсия ПЖ: взято по 3 фрагмента из правой и левой долей, из объемного образования в левой доле подозрительного на ЗНО взято 6 фрагментов. По результатам ИГХ-исследования: стромальная гладкомышечная опухоль неопределенного потенциала (STUMP) злокачественности ПЖ (ICD-Ocode 8935/1).

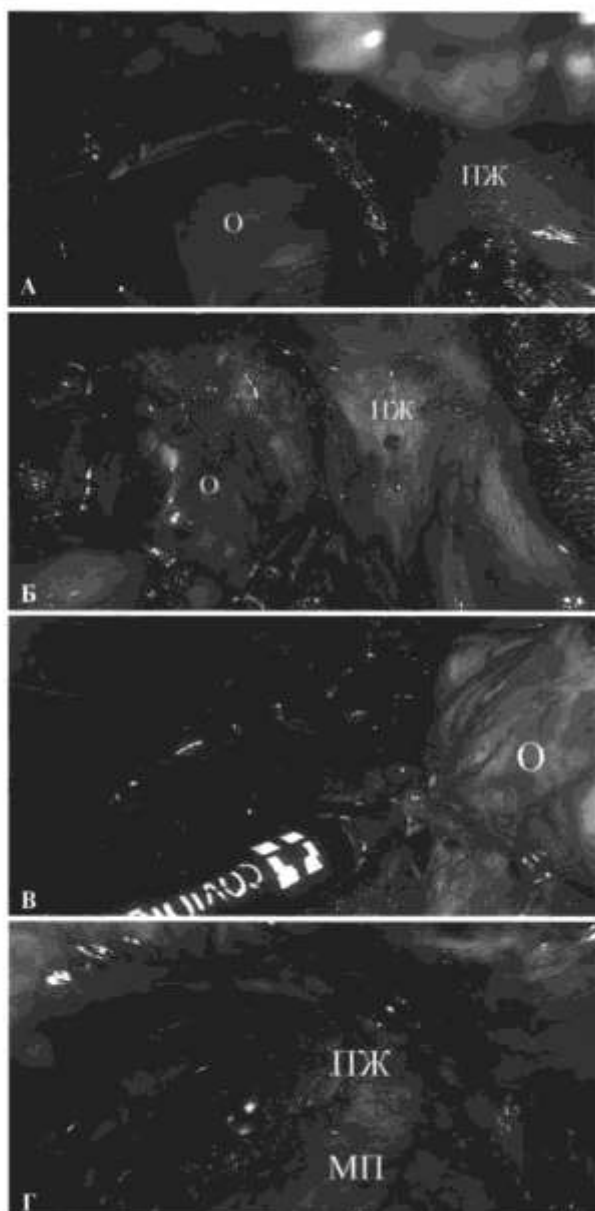


**Рис. 1.** Данные МРТ органов малого таза с контрастированием в сагиттальной (А), аксиальной (Б) и корональной (С) проекциях до операции: в транзитной зоне левой доли ПЖ определялось кистозно-солидное образование овоидной формы, размерами 58×52×50 мм, с участками кистозной перестройки и кровоизлияния; в левых отделах образования определяется участок гомогенного, умеренно сниженного МР-сигнала, неправильной формы, с признаками ограничения диффузии и диффузного накопления контрастного препарата, без признаков экстракапсулярной экстензии (PIRADS 4))

В январе 2022 г. пациент поступил для планового оперативного вмешательства. В связи с подтверждением стромальной опухоли неопределенного потенциала злокачественности, экстраорганным типом роста, отсутствием четких клинических рекомендаций по оперативному лечению, исходя из данных литературы о более благоприятном прогнозе, чем у сарком, принято решение о сохранении ПЖ и удалении новообразования экстраперитонеоскопическим методом.

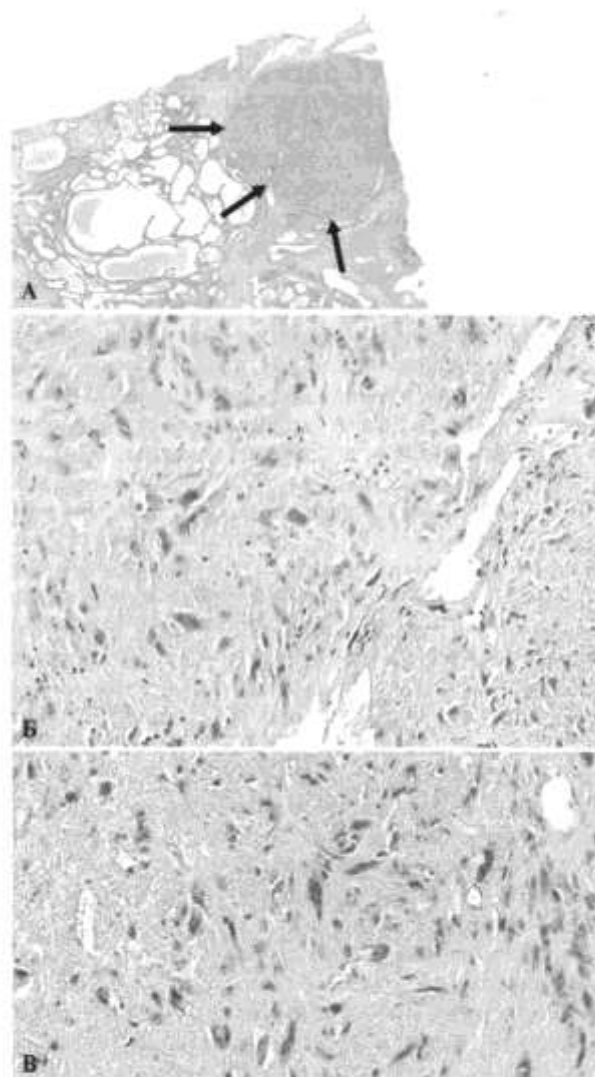
**Ход операции.** Под эндотрахеальным наркозом ниже пупка выполнен разрез кожи, апоневроза, мышцы тупо





**Рис. 2. Этапы операции:** А – Вскрыта внутритазовая фасция, выделена передняя поверхность новообразования, справа от инструмента предстательная железа; Б – Диссекция тканей, слой между образованием и ПЖ; В – Отсечение последних фиксирующих тканей с помощью LigaSure (COVIDIEN); Г – вид после удаления образования.  
О – образование, МП – мочевого пузырь.

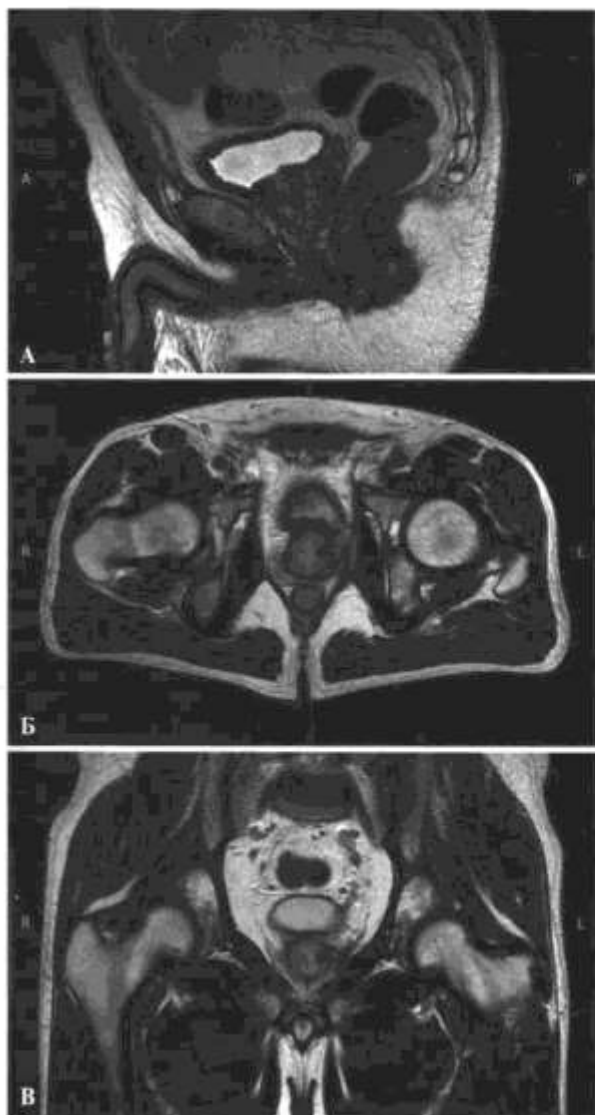
разведены, и предбрюшинно методом дигитальной диссекции создана полость, под контролем пальца справа от оптического доступа установлен троакар 5 мм. В оптический порт введен троакар 10 мм, герметизирован и фиксирован кожным швом. Налажена инсуфляция CO<sub>2</sub>, введен лапароскоп 30°. Затем слева установлен рабочий троакар 5 мм по диссектору у подвздошной кости, параректально слева установлен правый рабочий порт 10 мм. Выделена передняя поверхность предстательной железы, выполнена дефатизация. Диссекция продолжена на левую боковую поверхность, вскрыта внутритазовая фасция, продолжена мобилизация по левой боковой поверхности образования. Вскрыта капсула ПЖ у новообразования. Далее



**Рис. 3. Гистологическая картина стромальной опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности. Окраска гематоксилином и эозином.**

А – формирование узелка без капсулы (показано стрелками).  $\times 1,5$ ; Б – фиброзная строма, веретеновидные и полиморфные опухолевые клетки.  $\times 10$ ; В – полиморфные опухолевые клетки с дегенеративными изменениями хроматина.  $\times 20$ .

открылся нужный слой и постепенно продолжена циркулярная диссекция/энуклеация образования из капсулы тупым и острым путем с точечной коагуляцией сосудов. Образование расположено в левой доле, распространяется под мочевой пузырь внеоргано из ПЖ. Образование захвачено зажимом, продолжено его отделение от капсулы, тупым путем мобилизовано образование без ранения рядом расположенных органов. Образование удалено. Точечный гемостаз в ложе. В прямую кишку введен шприц Жане, проведен «bubble test»: ранения прямой кишки нет. Препарат удален через расширенный 10 мм оптический троакар. Дренаж к месту операции. Троакары удалены. Наложены швы на рану (рис. 2). Кровопотеря не более 200 мл. Макроскопически: на разрезе ткань белесого цвета по типу аденоматозной ткани с включениями кист и кровоизлияний.



**Рис. 4.** Данные МРТ органов малого таза с контрастированием в сагиттальной (А), аксиальной (Б) и корональной (С) проекциях после операции: МР-признаки постоперационных рубцово-фиброзных изменений по задне-левой поверхности ПЖ, охватывающий лобково-копчиковую мышцу, латеральную лобково-пузырную связку и левый семенной пузырек

При гистологическом исследовании образование ПЖ представлено стромальной опухолью с неопределенным потенциалом злокачественности (рис. 3). Для уточнения диагноза проведено ИГХ-исследование. Заключение: стромальная гладкомышечная опухоль неопределенного потенциала (STUMP) злокачественности ПЖ (ICD-Ocode 8935/1).

Послеоперационный период протекал без осложнений, уретральный катетер удален в 1-е сутки после операции, дренаж — на вторые сутки. Самостоятельное мочеиспускание восстановлено. Пациент выписан под наблюдение врача поликлиники по месту жительства.

Через 3 мес. после оперативного вмешательства проведено контрольное обследование. Содержание ПСА в крови снизилось до 0,88 нг/мл. При МРТ органов малого таза с контрастным усилением объем ПЖ составил 33 см<sup>3</sup>, выяв-

лены признаки послеоперационных фиброзных изменений и признаки гиперплазии переходной зоны ПЖ, отсутствовали данные за прогрессирование заболевания (рис. 4). Симптомов дизурии не было.

Представленный клинический пример сохранения ПЖ при удалении стромальной опухоли ПЖ неопределенного потенциала злокачественности демонстрирует возможность выполнения органосохраняющей операции пациентам с таким редким заболеванием. Но в связи с небольшим количеством публикаций и малым сроком наблюдения данные типы опухолей требуют дальнейшего изучения и оценки отдаленных результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Frank G.A., Andreeva Y.Y., Moskvina L.V., et. al. Novaya klassifikatsiya VOZ opukholeipredatel'noizhelezy [A new WHO classification of prostate tumors]. *ArkhPatol.* 2016;78(4):32–42. Russian. Doi: 10.17116/patol201678432-42.
2. Fabio T., Oleksandr N.K., Jonathan I. Epstein, Mesenchymal tumours of the bladder and prostate: an update. *Pathology*, Volume 45, Issue 2, 2013, Pages 104–115, ISSN 0031-3025. Doi: 10.1097/PAT.0b013e32835c768b.
3. De Berardinis E., Busetto G.M., Antonini G., et. al. Incidental prostatic stromal tumor of uncertain malignant potential (STUMP): histopathological and immunohistochemical findings. *Urologia.* 2012;79(1):65–68. Doi: 10.5301/RU.2012.9099.
4. Fukuhara S., Matsuoka Y., Hanafusa T., et. al. [A case report of prostatic stromal tumor of uncertain malignant potential (STUMP)]. *Hinyokika Kiyo.* 2008; 54(5):377–381. Japanese. PMID: 18546866.
5. Herawi M., Epstein J.I. Specialized stromal tumors of the prostate: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J SurgPathol.* 2006;30(6):694–704. Doi: 10.1097/00000478-200606000-00004.
6. Yang W., Liu A., Wu J., Niu M. Prostatic stromal sarcoma: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(18):e0495. Doi: 10.1097/MD.00000000000010495.
7. McKenney J. Mesenchymal tumors of the prostate. *Mod Pathol.* 2018;31:133–142. Doi: 10.1038/modpathol.2017.155

Поступила 30.06.2022

Принята в печать 11.01.2023

Received 30.06.2022

Accepted 11.01.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.

#### ORGAN-SPARING TREATMENT OF PROSTATE STROMAL TUMOR OF UNCERTAIN MALIGNANCY POTENTIAL

V.S. Boshchenko, D.A. Maspanov, M.S. Lozovsky,  
E.D. Kuchina, M.V. Zavyalova

FGBOU VO Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia

Corresponding author: D.A. Maspanov – assistant at the Department of General and Pediatric Urology and Andrology, urologist of the Urologic Department of Hospital Surgery Clinics of FGBOU VO Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia, e-mail: maspanov.da@ssmu.ru

A case of organ-preserving treatment of prostate stromal tumor with an uncertain malignancy potential is presented in the article. The patient underwent laparoscopic resection of the prostate neoplasm. Mesenchymal prostate tumors are rare. Their diagnosis is difficult due to the lack of experience of both pathologists and urologists. Mesenchymal neoplasms include prostate stromal tumors of uncertain malignant potential. Due to the rare occurrence of these tumors and the difficulties of its diagnosis, there is no recommended treatment algorithm. Taking into account the anatomical location of the tumor, the patient underwent enucleoresection without removing the entire prostate. The control examination, including pelvic MRI, was carried out after 3 months. There were no signs of disease progression. The presented clinical case of prostate preservation during resection of a prostate stromal tumor of uncertain malignancy potential

demonstrates a possibility of organ-preserving procedures in such a rare disease. However, due to a small number of publications and a short follow-up period, these tumors require further study and evaluation of long-term results.

**Key words:** *prostate neoplasm, prostate stromal tumor of uncertain malignancy potential, mesenchymal tumor, organ-preserving procedure, extraperitoneoscopic removal of the neoplasm*

*The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Boshchenko V.S., Maspanov D.A., Lozovsky M.S., Kuchina E.D., Zavyalova M.V. Organ-sparing treatment of prostate stromal tumor of uncertain malignancy potential. Urologiya. 2023;3:102–106*

*Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.102-106>*

#### **Информация об авторах:**

Бощенко В.С. — д.м.н., профессор кафедры общей и детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия; e-mail: vsbosh@mail.ru

Маспанов Д.А. — ассистент кафедры общей и детской урологии-андрологии, врач-уролог урологического отделения клиник госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия, e-mail: maspanov.da@ssmu.ru

Лозовский М.С. — к.м.н., заведующий отделением урологии клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия, e-mail: mslozovskij@gmail.com

Кучина Е.Д. — ординатор кафедры общей и детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный

медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия, e-mail: katya.kuchina.97@mail.ru

Завьялова М.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия, e-mail: zavyalova.mv@ssmu.ru

#### **Author information:**

Boshchenko V.S. — Ph.D., MD, professor of the Department of General and Pediatric Urology and Andrology of FGBOU VO Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia; e-mail: vsbosh@mail.ru

Maspanov D.A. — assistant at the Department of General and Pediatric Urology and Andrology, urologist of the Urologic Department of Hospital Surgery Clinics of FGBOU VO Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia, e-mail: maspanov.da@ssmu.ru

Lozovsky M.S. — Ph.D., Head of the Urologic Department of Hospital Surgery Clinics of FGBOU VO Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia, e-mail: mslozovskij@gmail.com

Kuchina E.D. — resident at the Department of General and Pediatric Urology and Andrology of FGBOU VO Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia, e-mail: katya.kuchina.97@mail.ru

Zavyalova M.V. — Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Pathology of FGBOU VO Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia, e-mail: zavyalova.mv@ssmu.ru



Б. Г. Гулиев, Ж. П. Авазханов

## ПЛАСТИКА МОЧЕТОЧНИКА БУККАЛЬНЫМ ЛОСКУТОМ: ПОКАЗАНИЯ, ТЕХНИКА, АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Центр урологии с робот-ассистированной хирургией Марининской больницы (глав. врач — проф. А. А. Завражнов), Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: Б. Г. Гулиев — д.м.н., профессор, Центр урологии с робот-ассистированной хирургией Марининской больницы (глав. врач — проф. А. А. Завражнов), Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gulievbg@mail.ru

*Представленный литературный обзор посвящен анализу показаний к пластике мочеочника буккальным лоскутом, методике выполнения данной операции и существующих альтернативных ей хирургических вмешательств. Реконструктивная хирургия мочеочника имеет более чем вековую историю, в течение которой были предложены и усовершенствовались различные оперативные пособия в зависимости от локализации и протяженности стриктуры. За последние десятилетия к ним присоединился способ замещения сужения мочеочника лоскутом из слизистой щеки или языка. Использование подобных лоскутов в реконструкции мочеочника не является новой концепцией: возможность выполнения этих операций была подтверждена в эксперименте еще в конце прошлого века. Успешные результаты экспериментальных и последующих клинических исследований позволили постепенно внедрить данную методику для замещения протяженных дефектов верхней и средней трети мочеочника. При буккальной пластике мочеочника активно используется робот-ассистированный доступ, позволяющий выполнять операцию с высоким процентом успеха и меньшим числом послеоперационных осложнений. Накопление опыта подобных реконструктивных операций и анализ полученных результатов позволяют уточнять показания и противопоказания к ним, усовершенствовать технику выполнения, проводить межклинические исследования. Пластика лоскутом из слизистой щеки или языка, согласно данным литературы, наиболее подходит при протяженных сужениях пиелоретерального сегмента, верхней и средней трети мочеочника, когда выполнение эндоскопических вмешательств или резекция стриктуры с анастомозом «конец в конец» не представляется возможным.*

**Ключевые слова:** стриктура мочеочника, уретропластика, лоскут из слизистой щеки, буккальный графт, буккальная пластика мочеочника

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Гулиев Б.Г., Авазханов Ж.П. Пластика мочеочника буккальным лоскутом: показания, техника, альтернативные методы. Урология. 2023;3:107–113

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.107-113>

В настоящее время лоскуты из слизистой щеки и языка активно применяются в реконструктивной хирургии стриктур уретры, реже используются при протяженных сужениях мочеочника. Подобные операции выполнялись единичными авторами более 100 лет назад. Отечественный хирург К. Сапежко еще в конце XIX в. опубликовал данные замещения стриктур уретры буккальным лоскутом у 4 больных [1]. Позднее G. Nimby и T. Higgins [2] использовали данный трансплантат при одномоментном лечении больных с гипоспазией. Однако в течение XX в. при сужениях мочеочника урологи не прибегали к этим операциям: выполняли стандартные пластические вмешательства собственными тканями мочевыводящих путей. В начале XXI в. активно стали использоваться реконструктивные операции при протяженных стриктурах уретры с использованием лоскута из слизистой полости рта [3–5]. Подобные операции в настоящее время выполняются в большинстве урологических клиник с хорошими отдаленными результатами. Буккальный графт считается «золотым» стандартом в реконструктивной хирургии уретры, согласно реко-

мендациям Американской урологической ассоциации по стриктуре уретры его использование предложено в качестве трансплантата первого выбора для уретропластики [6]. Слизистая щеки хорошо совместима с влажной средой, безволосая, устойчивая к инфекции, буккальный лоскут легко выкраивается, при этом наблюдается низкий процент осложнений [4, 5, 7]. Успешные результаты уретропластики слизистой щеки свидетельствовали о доказанной эффективности и целесообразности ее использования при реконструкции уретры, что в дальнейшем позволило расширить область применения буккальных графтов для замещения протяженных сужений мочеочника.

Первая экспериментальная работа по реконструкции мочеочника буккальным лоскутом проводилась J. Somerville и J. Naude в 1983 г. на трех бабуинах [8]. Несмотря на удовлетворительные экспериментальные данные, авторы только в 1999 г. опубликовали результаты подобных вмешательств у 5 больных [9]. В литературе с 2010 г. стали постепенно появляться работы о результатах открытой пластики мочеочника буккальным лоскутом

[10–14]. Количество оперированных больных в этих сериях было небольшим, сроки наблюдения колебались от 3 до 85 мес., эффективность операций оценивалась в пределах от 71,4 до 100,0%. За последнее десятилетие при буккальной уретеропластике (БУП) активно внедряются малоинвазивные лапароскопический и робот-ассистированный доступы [15–24]. В литературе имеется ограниченное количество работ о лапароскопической БУП [16, 19–21]. О робот-ассистированной пластике мочеточника слизистой щеки у четырех пациентов впервые сообщили L. Zhao и соавт. [15]. При среднем сроке наблюдения 15,5 мес. у всех пациентов проходимость верхних мочевыводящих путей (ВМП) в зоне операции была адекватной. Z. Lee и соавт. [22, 24] сообщили о многоцентровом опыте робот-ассистированной БУП у 54 пациентов, что является самой большой серией подобных вмешательств на данный момент. Onlay-замещение мочеточника выполнялось 79% больных, к остальным применялась аутоментариальная пластика анастомоза. При среднем сроке наблюдения 26 мес. у 90% пациентов были успешные клинические и рентгенологические результаты.

Использование буккального лоскута для пластики мочеточника является относительно новым методом в арсенале урологов, занимающихся реконструктивной хирургией протяженных стриктур ВМП. Данное оперативное пособие представляет собой дополнение к множеству пластических вмешательств на ВМП, которые предшествовали использованию буккального лоскута, включая эндоскопическое лечение, уретерокаликаноанастомоз, пиелопластику, уретероуретеро- или уретероцистантоанастомоз, операцию Боари, замещение мочеточника аппендиксом или сегментом толстой кишки, аутоперитрансплантацию почки. Цель настоящей статьи: уточнение показаний и противопоказаний к пластике мочеточника буккальным графтом, определение технических особенностей операции, установление альтернативных методов реконструкции ВМП.

### **Предоперационное планирование буккальной уретеропластики**

На дооперационном периоде важным является уточнение функции почки, определение локализации стриктуры мочеточника и ее протяженности. При выраженном расширении ВМП выше зоны сужения необходимо дренировать ВМП для отведения мочи и уточнения функции почки. На первый взгляд, для этой цели оптимальным является ретроградное стентирование мочеточника. Однако, опираясь на принципы уретеропластики, понятие «покоя» мочеточника для обеспечения становления стриктуры является важным фактором при замещении мочеточника [25]. При сужениях уретры в большинстве случаев проводится надлобковое дренирование мочевого пузыря, что облегчает заживление поврежденного участка уретры и окончательное формирование стриктуры. Перкутанное дренирование ВМП также позволяет разгрузить почку и определять ее функцию, ликвидировать воспалительные изменения в зоне сужения мочеточника, обеспечить его окончательное становление.

Большинству пациентов со стриктурами мочеточника на момент БУП ранее проводились реконструктивные или эндоскопические вмешательства со стентированием мочеточника, которые могут влиять на характеристики стриктуры и выбор последующего метода хирургического лечения. Z. Lee и соавт. [26] опубликовали ретроспективные данные 234 больных, которым выполнялась робот-ассистированная пластика мочеточника с периодом наблюдения более

12 мес. Авторы выделили две группы в зависимости от того, был ли период «покоя» мочеточника, или нет. Данный период составлял не менее 4 нед., в течение которого никакие манипуляции на ВМП не проводились. При этом дренирование почки осуществлялось только посредством чрескожной пункционной нефростомии. Авторы установили, что у больных, перенесших «покой» мочеточника, наблюдались сравнительно лучшие функциональные результаты и меньшая кровопотеря. Кроме того, в последующем они меньше нуждались в БУП, что, вероятно, связано с уменьшением выраженности воспаления и более четким установлением границ стриктуры.

Только после периода «покоя» мочеточника рекомендуется дальнейшее обследование для уточнения длины и локализации стриктуры. Для этой цели чаще симультанно выполняются анте- и ретроградная уретерография, или компьютерная томография с урографией. Необходимо проведение радиоизотопных исследований для оценки степени обструкции ВМП и определения дифференциальной функции почки, так как риск реконструктивной операции при плохо функционирующем органе может перевешивать ее потенциальный успех. Преимуществом предоперационной установки нефростомического дренажа при блокированной почке является отведение мочи, которое также приводит к сравнительному улучшению функции гидронефротически измененной почки [27, 28].

### **Этиология, длина и локализация стриктур мочеточника**

При буккальной пластике мочеточника кроме длины и локализации стриктуры важным с точки зрения предпочтительного использования данной операции является опасность ишемии суженного участка. Она может быть вторичной по отношению к предыдущим операциям, включая неудачную пластику мочеточника, уретеролиз, лучевую терапию в анамнезе или забрюшинный фиброз. При onlay-пластике лоскутом из слизистой щеки происходит минимальное травмирование стенки мочеточника. Необходимо избегать полной мобилизации мочеточника, чтобы максимально сохранить его адекватное кровоснабжение. Для улучшения васкуляризации трансплантата наиболее часто используется сальник, а при его недоступности — паранефральная жировая клетчатка [29, 30]. В группе D. Кюерфл и соавт. [10] 4 из 7 стриктур мочеточника были постлучевыми, 2 возникли после неудачного уретеро-уретероанастомоза «конец в конец», 1 — после открытой пиелолитотомии. В мультиинститутском исследовании [15] 53% пациентов ранее перенесли неудачную пластику мочеточника. Аналогичным образом использование аппендикулярной накладки с собственным кровоснабжением следует рассматривать как вариант лечения стриктур справа, когда червеобразный отросток доступен и имеет достаточную длину и диаметр [31–35].

Длина и расположение стриктур мочеточника являются двумя наиболее важными факторами, влияющими на выбор метода пластической операции. Правильно выбранная реконструктивная операция позволяет достигать хороших отдаленных результатов с наименьшим процентом осложнений и рецидивов. Однако ввиду относительной редкости реконструктивных вмешательств на ВМП существует мало сравнительных исследований, в связи с этим крайне важно, чтобы дальнейшая клиническая тактика определялась тщательным отбором пациентов и наличием у хирурга опыта выполнения всего спектра подобных опе-

раций. Все это диктует необходимость адекватного подбора больных для БУП, оптимизации техники данной операции, в том числе за счет современных методов визуализации, изучения отдаленных результатов.

### **Альтернативные буккальной уретеропластике методы реконструкции мочеточника**

Баллонная дилатация и эндопиелотомия являются наименее инвазивными методами лечения коротких стриктур мочеточника [36, 37]. Однако эффективность этих операций в отдаленные сроки остаются невысокой: стриктуры часто рецидивируют, повторные эндоскопические вмешательства имеют меньший процент успеха. Поэтому приходится прибегать к реконструктивным операциям. А использование роботических платформ позволило значительно снизить связанные с доступом осложнения, сроки пребывания в стационаре, повысить эффективность выполняемых пластических вмешательств на ВМП [38, 39].

Пластику мочеточника лоскутом из слизистой щеки нельзя отнести к основным и часто выполняемым методам реконструкции ВМП. Она, на наш взгляд, скорее является операцией резерва. В настоящее время при стриктурах мочеточника в зависимости от их локализации и протяженности применяются устоявшиеся временем стандартные вмешательства. При коротких непротяженных сужениях пиелоуретерального сегмента (ПУС) и проксимального отдела мочеточника выполняется резекция суженного участка с анастомозом «конец в конец». При протяженных сужениях ПУС, когда подобный анастомоз невозможен, можно использовать лоскутную пластику по Калып-Де Вирду, а в единичных случаях — уретерокаликаноанастомоз по Нейверту. Однако при рецидивных сужениях ПУС после неоднократных операций мобилизация почки для ее низведения или выкраивание лоскута из лоханки не всегда представляется возможным, поэтому в большинстве случаев не приходится рассчитывать на эти способы пластики ВМП. Хотя низведение почки при проксимальных стриктурах может обеспечить дополнительные 3–4 см длины мочеточника, этот метод не получил широкого распространения ввиду технических сложностей и высокого риска осложнений [40, 41].

Операция Нейверта, несомненно, является методом выбора и отчаяния, когда другие способы восстановления проходимости ПУС исчерпаны. Отрицательными сторонами этого вмешательства является необходимость достаточной резекции нижнего полюса нередко плохо функционирующей почки для адекватного обнажения чашки, сохранения механически сдавливающего воздействия паренхимы на анастомоз. Кроме того, при этих операциях исключается перистальтический эффект лоханки, чем можно объяснить сохраняющееся расширение чашечно-лоханочной системы даже при хорошей проходимости анастомоза. При сужениях верхней и средней третей мочеточника наиболее простой операцией является резекция измененного участка с анастомозом «конец в конец» без натяжения [42, 43]. В ином случае риск несостоятельности анастомоза и рецидива стриктуры остается высоким. При более протяженных сужениях правого мочеточника реконструктивным материалом может служить аппендикс, который можно использовать для тубулярной пластики или в детубуляризованной форме для накладки на зону сужения [31–35]. Однако выполнение данной операции возможно при сопоставимой длине аппендикса и расположении стриктуры. Длина суженного участка при замещении аппендиксом обычно

составляет 2–6 см, при этом показатели эффективности при промежуточных сроках наблюдения (3,8–30,4 мес.), по данным экскреторной урографии или уретероскопии, являются высокими [32, 33, 35, 39]. Однако его использование обычно зарезервировано для стриктур правого мочеточника, хотя описаны редкие случаи пластики слева. Данная операция требует наличия аппендикса, интраоперационной оценки его длины, диаметра и проходимости перед его использованием в качестве трансплантата.

При протяженных сужениях проксимального мочеточника независимо от стороны локализации стриктур и их протяженности методом выбора является пластика реконфигурированным сегментом тонкой кишки по Yang-Monti [44–47]. При данном вмешательстве можно использовать два сегмента, что позволяет замещать достаточно длинный суженный участок мочеточника. Операция является наиболее сложной среди реконструктивных операций на ВМП, требует опыта в резекции тонкой кишки, наложении межкисечного анастомоза и реконфигурации резецированного участка. При сужениях нижней трети мочеточника используются стандартные пластические операции, такие как прямой уретероцистанастомоз, операция Боари, методика *psaos-hitch* [48–52]. Лоскут по Боари в редких случаях используется для замещения средней трети мочеточника, что скорее является исключением, чем правилом. Выкраивание длинного лоскута приводит к деформации мочевого пузыря, нарушению его функции. У пациентов со сниженным объемом мочевого пузыря, например, после лучевой терапии выполнение операции Боари при протяженных стриктурах мочеточника лимитированно [40]. В этих ситуациях методом выбора является замещение сегментом тонкой кишки [35].

При более протяженных сужениях, когда выполнение этих вмешательств технически невозможно, используется тубулярный сегмент тонкой кишки, который позволяет частично или полностью замещать мочеточник [35, 46, 53–57], или выполнять аутотрансплантацию почки [57–59]. Таким образом, в настоящее время существует множество оперативных пособий по замещению стриктур различных отделов мочеточника, доступных реконструктивному урологу, которые необходимо использовать или исчерпать до решения вопроса о необходимости проведения уретеропластики буккальным лоскутом.

### **Буккальная пластика мочеточника: кому и когда?**

Пластика лоскутом из слизистой щеки идеально подходит больным со стриктурами пиелоуретерального сегмента, верхней и средней третей мочеточника длиной более 2 см, когда выполнить анастомоз «конец в конец» без натяжения не удастся. В единичных случаях можно соединять косо срезанные задние края резецированного мочеточника несколькими узловыми швами, а на образовавшийся спереди дефект пришивать буккальный лоскут. Подобная методика аугментационной анастомотической пластики активно применяется при уретропластике. Протяженность суженного участка мочеточника должна быть ограничена 5–6 см, в этом случае для замещения хватает длины одного лоскута из слизистой щеки. Хотя в литературе описаны случаи пластики более длинных дефектов мочеточника до 11 см для необлитерированных стриктур с использованием двух накладных лоскутов и до 5 см для облитераций с применением методики аугментации анастомоза [10, 11, 13, 19, 20]. D. Kroepl и соавт. [10] описали результаты открытой



БУП у 6 пациентов с 7 стриктурами мочеточника длиной от 4 до 11 см. Всем пациентам просвет мочеточника был сохранен, им выполнена пластика буккальным графтом и закрытием зоны операции сальником для последующей реваскуляризации трансплантата. Сроки наблюдения колебались от 18 до 85 мес., в 5 из 7 оперированных мочеточников рецидива стриктур не было, а в двух случаях через 17 и 39 мес. после операции наблюдались симптомы обструкции ВМП.

В настоящее время техника onlay-пластики мочеточника подробно описана в литературе, она повторяет хирургические принципы уретропластики, при которой наложение лоскута на рассеченный на протяжении суженный участок или аугментационное расширение зоны анастомоза являются предпочтительными способами с хорошими отдаленными результатами. При замещении мочеточника в отличие от пластики уретры лоскут обычно пришивается к передней поверхности суженного участка и закрывается сальником. При этом нет необходимости в полной мобилизации данного участка мочеточника. Мы выделяли только переднюю поверхность стриктуры, рассекали ее вдоль и пришивали буккальный лоскут. В литературе появляются работы о первоначальной фиксации лоскута к мышце с последующим замещением им мочеточника по задней поверхности [15]. По мнению авторов, при подобной методике улучшается реваскуляризация лоскута.

L. C. Zhao и соавт. [15] пришивали лоскуты к задней или передней поверхности суженного участка мочеточника. В одном случае была выполнена анастоматическая onlay-пластика. При передней onlay-пластике мобилизованный участок сальника узловыми швами фиксировали к зоне реконструкции. При задней методике перед замещением под мочеточник вначале укладывали сальник, затем фиксировали лоскут. Спорным остается вопрос: какая из этих двух методик является предпочтительной? Однако при длительном наблюдении не было существенной разницы в эффективности и частоте осложнений при использовании переднего или заднего доступа. L.C. Zhao и соавт. [15] представили результаты роботизированной БУП 19 сужений, затрагивающих ПУС, проксимальный и средний отделы мочеточника с протяженностью от 2 до 8 см. Эффективность операций за средний период наблюдения 26 мес. составила 89%. В большинстве случаев операция выполнялась в виде onlay-накладки лоскутом из слезистой щеки, у 4 больных с облитерацией просвета мочеточника до 5 см проводилось аугментационное замещение анастомоза.

Тубулярная пластика мочеточника буккальным графтом выполнялась единичными авторами [9, 14]. Отношение большинства урологов, в том числе наше, к данной методике неоднозначное ввиду высокого риска рубцевания лоскута. Разделить оптимизм коллег, выполняющих подобные операции с коротким сроком наблюдения, мы пока не готовы. На наш взгляд, у этих пациентов наиболее подходящим является замещение реконфигурированным сегментом тонкой кишки.

Причинами неуспеха БУП могут быть недооценка истинной длины зоны сужения, наличие обструкции дистальнее реконструированного участка мочеточника из-за недостаточного обследования пациента [10]. Результаты последующих операций были улучшены с помощью роботизированных платформ, которые позволяют точно определять границы стриктуры с помощью интраоперационной флуоресценции визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне [60]. Кроме того, авторы придают особое значение использованию интраоперационной гибкой уретероскопии

с визуализацией путем инфракрасной флуоресценции для точной идентификации проксимального и дистального участков стриктуры мочеточника. В качестве альтернативы внутривенно вводили индоцианин зеленый для оценки перфузии мочеточника. Хорошо перфузируемый мочеточник окрашивался зеленым цветом, а суженный участок светился плохо [61, 62].

Проведенный В. Heijkoop и соавт. [29] анализ данных литературы по БУП у 92 больных показал, что эффективность роботизированных и открытых вмешательств составляет 91,6% за период наблюдения от 2 до 85 мес. Данная операция оптимальна при протяженных стриктурах проксимального и среднего отделов мочеточника, когда исключается анастомоз «конец в конец». Она является несложным и эффективным методом, который устраняет необходимость в интерпозиции кишки с ее характерными осложнениями.

Противопоказания к использованию буккального лоскута при стриктурах дистального отдела мочеточника отсутствуют, но при сужениях данной локализации хорошо себя зарекомендовали операция Боари и методика psoas-hitch. Поэтому использование буккального лоскута при сужениях нижней трети мочеточника является сомнительным и ненужным.

### **Буккальная пластика или интерпозиция тонкой кишки?**

В настоящее время сегмент тонкой кишки активно используется для частичного или полного замещения мочеточника. Подобные операции чаще применяются при протяженных сужениях нижней трети мочеточника с переходом на его среднюю треть, когда не удается выполнить уретероцистанастомоз по Боари. Подобные ситуации возникают при постлучевых стриктурах, когда наряду с мочеточником повреждается мочевой пузырь, что не позволяет выкроить из него лоскут адекватной длины. Однако имеются противопоказания к кишечной пластике мочеточника. К ним относятся предыдущие обширные резекции кишечника в анамнезе, синдром короткой кишки, ее воспалительные заболевания, предоперационная хроническая болезнь почек, нейрогенный мочевой пузырь и инфравезикальная обструкция мочевого пузыря. Уровень креатинина крови до 150–200 мкмоль/л был предложен в качестве верхней границы его концентрации пациентам, которым можно предложить интерпозицию кишечника [46, 53–57]. При кишечной пластике мочеточника наблюдаются электролитные изменения вследствие реабсорбции мочи, что способствует развитию метаболического ацидоза. Поэтому пациенты с предоперационной почечной недостаточностью должны быть тщательно отобраны для илеоуретеропластики [53, 63, 64].

Выше мы уже говорили о нецелесообразности буккальной пластики при обструкции дистальной части мочеточника, поэтому данная методика не может заменять операцию Боари или кишечную пластику при сужениях этой локализации. Но иная ситуация наблюдается при протяженных сужениях верхней и средней третей мочеточника. Тубулярная пластика сегментом тонкой кишки суженного участка данной локализации не проводится, так как в этом случае диаметр нижней оставшейся части мочеточника несоизмерен с таковым тонкой кишки, содержимое которой будет плохо дренироваться. Поэтому замещение дефекта проксимального участка мочеточника буккальным лоскутом в отличие от использования тонкой кишки

является оптимальным. Пластика реконфигурированным сегментом тонкой кишки по методу Yang-Monti представляется наиболее подходящей для пластики длинных сужений верхней и средней третей мочеточника, так как в этом случае применяется хорошо кровоснабжаемый тубулярный и соразмерный с диаметром мочеточника трансплантат. Кроме того, площадь его слизистой будет небольшой, поэтому степень всасывания мочи и электролитных нарушений минимальна. Однако данное вмешательство в отличие от буккальной пластики не является простым и имеет свои характерные осложнения. Поэтому оно может быть операцией резерва в ситуациях, когда замещение лоскутом из слизистой щеки не будет эффективным.

### Противопоказания к буккальной пластике мочеточника

Абсолютных противопоказаний к БУП, на наш взгляд, не существует. Среди относительных противопоказаний к данной операции можно назвать протяженную облитерацию мочеточника, когда отсутствует просвет для продольного рассечения и пришивания лоскута из слизистой щеки. В подобных ситуациях существует возможность тубулярной пластики, однако отношение к данной методике неоднозначное ввиду низкой приживляемости трансплантата и высокого риска его рубцевания. Другим противопоказанием может быть протяженность суженного участка более 5–6 см, когда пластического материала из слизистой щеки не хватает для замещения участка дефекта. Облучение слизистой полости рта, когда исключается забор лоскута для пластики, также можно рассматривать противопоказанием к буккальной пластике мочеточника.

В настоящее время существует множество реконструктивных операций при стриктурах различных отделов мочеточника, к которым прибавился способ замещения буккальным лоскутом. Данная операция оптимальна при рецидивных протяженных стриктурах ПУС, верхней и средней третей мочеточника. Среди множества вариантов пластики мочеточника для каждого отдельного пациента должны быть рассмотрены все существующие реконструктивные операции и выбран наиболее подходящий. Уретеропластика буккальным графтом предпочтительна при длинных рецидивных стриктурах ПУС и проксимального отдела мочеточника, когда предыдущие реконструктивные и эндоскопические вмешательства были неуспешными. На предоперационном этапе необходимо обсудить с больным все возможные интраоперационные сценарии и выбрать наиболее подходящего метода реконструктивной операции. Замещение мочеточника лоскутом из слизистой щеки представляет собой дополнительный метод пластики протяженных сужений мочеточника ПУС, верхней и средней третей мочеточника с хорошими результатами промежуточного наблюдения и минимальным процентом осложнений и рецидивов стриктур.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Korneyev I., Ilyin D., Schultheiss D., Chapple C. The first oral mucosal graft urethroplasty was carried out in the 19th century: the pioneering experience of Kirill Sapezhko (1857–1928). *Eur Urol.* 2012;62(4):624–627. Doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.035.
- Humby G., Higgins T. A one-stage operation for hypospadias. *Br J Surg.* 1941;29:84–92. Doi: 10.1002/bjs.18002911312.
- Bhargava S., Chapple C.R. Buccal mucosal urethroplasty: is it the new gold standard? *BJU Int.* 2004;93:1191–1193. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04860.x.
- Lumen N., Vierstraete-Verlinde S., Oosterlinck W., et al. Buccal versus lingual mucosa graft in anterior urethroplasty: a prospective comparison of surgical outcome and donor site morbidity. *J Urol.* 2016;195(1):112–117. Doi: 10.1016/j.juro.2015.07.098.
- Gin M., Sterling J., Sinkin J., et al. The expanding use of buccal mucosal grafts in urologic surgery. *Urology.* 2021;156:e58–e65. Doi: 10.1016/j.urol.2021.05.039.
- Wessells H., Angermeier K.W., Elliott S., et al. Male urethral stricture: American urological association guideline. *J Urol.* 2017;197(1):182–190. Doi: 10.1016/j.juro.2016.07.087.
- Markiewicz M.R., De Santis J.L., Margarone J.E., et al. Morbidity associated with oral mucosa harvest for urological reconstruction: an overview. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:739–744. Doi: 10.1016/j.joms.2007.11.023.
- Somerville J.J., Naude J.H. Segmental ureteric replacement: an animal study using a free non-pedicled graft. *Urol Res.* 1984;12(2):115–119. Doi: 10.1007/bf00257176.
- Naude J.H. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. *BJU Int.* 1999;83:751–754. Doi: 10.1046/j.1464-410X.1999.00019.x.
- Kroepf D., Loewen H., Klevecka V., Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts. *BJU Int.* 2010;105(10):1452–1455. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x.
- Badawy A.A., Abolysor A., Saleem M.D., Abuzaid A.M. Buccal mucosa graft for ureteral stricture substitution: initial experience. *Urology.* 2010;76(4):971–975. Doi: 10.1016/j.urol.2010.03.095.
- Trapeznikova M.F., Bazaev V.V., Shibaev A.N., et al. Replacement plastic surgery of extended ureteral strictures with an autograft of buccal mucosa. *Urologiya.* 2014;2:16–19. Russian (Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Шибяев А.Н., и соавт. Заместительная пластика протяженных стриктур мочеточника аутоотрансплантатом буккальной слизистой. *Урология.* 2014;2:16–19).
- Fahmy O., Schubert T., Khairul-Asri M.G., et al. Total proximal ureter substitution using buccal mucosa. *Int. J. Urol.* 2017;24(4):320–23. Doi: 10.1111/iju.13307.
- Volkov A.A., Zuban O.N., Budnik N.V., Saenko G.I. Surgical treatment of extended strictures and obliterations of the ureter using graft of the oral mucosa – own experience. *Experimental and clinical urology.* 2020;3:124–131. Russian (Волков А.А., Зубань О.Н., Будник Н.В., Саенко Г.И. Хирургическое лечение протяженных стриктур и облитераций мочеточника с использованием графта слизистой ротовой полости – собственный опыт. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020;3:124–131). Doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-124-131.
- Zhao L.C., Yamaguchi Y., Bryk D.J., et al. Robot-assisted ureteral reconstruction using buccal mucosa. *Urology.* 2015;86(3):634–638. Doi: 10.1016/j.urol.2015.06.006.
- Li B., Xu Y., Hai B., et al. Laparoscopic onlay lingual mucosal graft ureteroplasty for proximal ureteral stricture: initial experience and 9-month follow-up. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;48(8):1275–1279. Doi: 10.1007/s11255-016-1289-9.
- Arora S., Campbell L., Tourojan M., et al. Robotic buccal mucosal graft ureteroplasty for complex ureteral stricture. *Urology.* 2017;110:257–258. Doi: 10.1016/j.urol.2017.06.037.
- Lee Z., Waldorf B.T., Cho E.Y., et al. Robotic ureteroplasty with buccal mucosa graft for the management of complex ureteral strictures. *J. Urol.* 2017;198(6):1430–1435. Doi: 10.1016/j.juro.2017.06.097.
- Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Авазханов Ж.П. Лапароскопическая буккальная пластика проксимального отдела мочеточника. *Урология.* 2021;3:13–19. Doi: 10.18565/urology.2021.3.13-19.
- Volkov A.A., Budnik N.V., Zuban O.N. Laparoscopic onlay-ureteroplasty with buccal graft with prolonged recurrent stricture of the upper third of the ureter. *Urology.* 2021;5:69–72. Russian (Волков А.А., Будник Н.В., Зубань О.Н. Лапароскопическая onlay-уретеропластика буккальным графтом при протяженной рецидивной стриктуре верхней трети мочеточника. *Урология.* 2021;5:69–72). Doi: 10.18565/urology.2021.5.69-72.
- Cheng S., Fan S., Wang L., et al. Laparoscopic and robotic ureteroplasty using onlay flap or graft for the management of long proximal or middle ureteral strictures: our experience and strategy. *Int. Urol. Nephrol.* 2021;53(3):479–488. Doi: 10.1007/s11255-020-02679-5.
- Lee Z., Lee M., Koster H., Cheng N. Collaborative of reconstructive robotic ureteral surgery. A multi-institutional experience with robotic ureteroplasty with buccal mucosa graft: an updated analysis of intermediate-term outcomes. *Urology.* 2021;147:306–310. Doi: 10.1016/j.urol.2020.08.003.
- Guliyev B.G., Ilyin D.M., Avazkhanov Zh.P. Robot-assisted buccal plasty of extended recurrent stricture of the pyeloureteral segment of the left kidney. *Urology Herald.* 2021;9(4):122–126. Russian (Гулиев Б.Г.,

- Ильин Д.М., Авазханов Ж.П. Робот-ассистированная буккальная пластика протяженной ригидной структуры пиелуретерального сегмента левой почки. Вестник урологии. 2021;9(4):122–126. Doi: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-122-126.
24. Lee Z., Lee M., Koster H., et al. A multi-institutional experience with robotic ureteroplasty with buccal mucosa graft: an updated analysis of intermediate-term outcomes. *Urology*. 2021;147:306–310. Doi: 10.1016/j.urology.2020.08.003.
  25. Moncrief T., Gor R., Goldfarb R.A., et al. Urethral rest with suprapubic cystostomy for obliterative or nearly obliterative urethral strictures: urethrographic changes and implications for management. *J Urol*. 2018;199(5):1289–1295. Doi: 10.1016/j.juro.2017.11.110.
  26. Lee Z., Lee M., Lee R., et al. Ureteral rest is associated with improved outcomes in patients undergoing robotic ureteral reconstruction of proximal and middle ureteral strictures. *Urology*. 2021;152:160–166. Doi: 10.1016/j.urology.2021.01.058.
  27. Gupta D.K., Chandrasekharan V.V., Srinivas M., Bajpai M. Percutaneous nephrostomy in children with ureteropelvic junction obstruction and poor renal function. *Urology*. 2001;57(3):547–550. Doi: 10.1016/S0090-4295(00)01046-3.
  28. Zhang S., Zhang Q., Ji C., et al. Improved split renal function after percutaneous nephrostomy in young adults with severe hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*. 2015;193(1):191–195. Doi: 10.1016/j.juro.2014.07.005.
  29. Heijkoop B., Kahokehr A.A. Buccal mucosal ureteroplasty for the management of ureteric strictures: a systematic review of the literature. *Int J Urol*. 2021;28:189–195. Doi: 10.1111/iju.14426.
  30. Zhao L.C., Weinberg A.C., Lee Z., et al. Robotic ureteral reconstruction using buccal mucosa grafts: a multi-institutional experience. *Eur Urol*. 2018;73(3):419–426. Doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.015.
  31. Duty B.D., Kreshover J.E., Richstone L., Kavoussi L.R. Review of appendiceal onlay flap in the management of complex ureteric strictures in six patients. *BJU Int*. 2015;115(2):282–287. Doi: 10.1111/bju.12651.
  32. Komyakov B., Ochelenko V., Guliev B., Shevnev M. Ureteral substitution with appendix. *Int J Urol*. 2020;27(8):663–669. Doi: 10.1111/iju.14268.
  33. Jun M.S., Stair S., Xu A., et al. A multi-institutional experience with robotic appendiceal ureteroplasty. *Urology*. 2020;145:287–291. Doi: 10.1016/j.urology.2020.06.062.
  34. Wang J., Li Z., Fan S., et al. Robotic ureteroplasty with appendiceal onlay flap: an update on the outcomes of 18-month follow-up. *Transl. Androl. Urol*. 2022;11(1):2–9. Doi: 10.21037/tau-21-840.
  35. Komyakov B.K., Al-Attar T.H., Guliyev B.G. Intestinal and appendicular plastic surgery of the ureter. *Urology*. 2021;2:14–20. Russian (Комяков Б.К., Аль-Аттар Т.Х., Гулиев Б.Г. Кишечная и аппендикулярная пластика мочеточника. *Урология*. 2021;2:14–20). Doi: 10.18565/urology.2021.2.14-20.
  36. Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S., Dutov S.V. Minimally invasive treatment of upper urinary tract strictures. *Surgery*. 2014;12:46–55. Russian (Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С., Дутов С.В. Минимально инвазивное лечение стриктур верхних мочевых путей. *Хирургия*. 2014;12:46–55).
  37. Lucas J.W., Ghiraldi E., Ellis J., Friedlander J.I. Endoscopic management of ureteral strictures: an update. *Curr Urol Rep*. 2018;19:24. Doi: 10.1007/s11934-018-0773-4.
  38. Masieri L., Sforza S., Di Maida F., et al. Robotic correction of iatrogenic ureteral stricture: preliminary experience from a tertiary referral centre. *Scand J Urol*. 2019;53(5):356–360. Doi: 10.1080/21681805.2019.1651390.
  39. Elbers J.R., Rodríguez Socarrás M., Rivas J.G., et al. Robotic repair of ureteral strictures: techniques and review. *Curr Urol Rep*. 2021;22(8):39. Doi: 10.1007/s11934-021-01056-8.
  40. Mauck R.J., Hudak S.J., Terlecki R.P., Morey A.F. Central role of Boari bladder flap and downward nephropexy in upper ureteral reconstruction. *J Urol*. 2011;186(4):1345–1349. Doi: 10.1016/j.juro.2011.05.086.
  41. Hofer M.D., Aguilar-Cruz H.J., Singla N., et al. Expanding applications of renal mobilization and downward nephropexy in ureteral reconstruction. *Urology*. 2016;94:232–236. Doi: 10.1016/j.urology.2016.04.008.
  42. Kozinn S.J., Canes D., Sorcini A., Moinezhadeh A. Robotic versus open distal ureteral reconstruction and reimplantation for benign stricture disease. *J Endourol*. 2012;26(2):147–151. Doi: 10.1089/end.2011.0234.
  43. Lee Z., Llukani E., Reilly C.E., et al. Single surgeon experience with robot-assisted ureteroureterostomy for pathologies at the proximal, middle, and distal ureter in adults. *J Endourol*. 2013;27:994–999. Doi: 10.1089/end.2013.0075.
  44. Bao J.S., He Q., Li Y., et al. Yang-Monti principle in bridging long ureteral defects: cases report and a systematic review. *Urol. J*. 2017;14(4):4055–4061. PMID: 28670676.
  45. Liu D., Zhou H., Hao X., et al. Laparoscopic Yang-Monti ureteral reconstruction in children. *Urology*. 2018;118:177–182. Doi: 10.1016/j.urology.2018.04.034.
  46. Komyakov B.K. Intestinal and appendicular plastic surgery of ureters. M.: GEOTAR-Media, 2015. 416 p. Russian (Комяков Б.К. Кишечная и аппендикулярная пластика мочеточников. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. 416 с.).
  47. Dein B., Hefnawy A.S., D'Elia G., et al. Long-term outcome of Yang-Monti ileal replacement of the ureter: a technique suitable for mild, moderate loss of kidney function and solitary kidney. *Urology*. 2021;152:153–159. Doi: 10.1016/j.urology.2020.09.061.
  48. Patil N.N., Mottrie A., Sundaram B. Robotic-assisted laparoscopic ureteral reimplantation with psaos hitch: a multi-institutional, multinational evaluation. *Urology*. 2008;72:47–50. Doi: 10.1016/j.urology.2007.12.097.
  49. Elsamra S.E., Thekkumpampil N., Garden B., et al. Open, laparoscopic, and robotic ureteroneocystostomy for benign and malignant ureteral lesions: a comparison of over 100 minimally invasive cases. *J Endourol*. 2014;28:1455–1459. Doi: 10.1089/end.2014.0243.
  50. White C., Stifelman M. Ureteral reimplantation, psaos hitch and Boari flap. *J Endourol*. 2020;34(S1):S25–S30. Doi: 10.1098/end.2018.0750.
  51. Kogan M.I., Pavlov V.N., Belousov I.I. et al. Comparative analysis of the effectiveness and safety of open and laparoscopic techniques of distal ureter plastic surgery by Boari. *Urologia*. 2020;6:75–80. Russian (Коган М.И., Павлов В.Н., Белоусов И.И. и соавт. Сравнительный анализ эффективности и безопасности открытой и лапароскопической техники пластики дистального мочеточника по Боари. *Урология*. 2020;6:75–80). Doi: 10.18565/urology.2020.6.75-80.
  52. Zhang G., Zhao J., Zhao G., et al. Laparoscopic ureteral reimplantation with a Boari flap for long-segment ureteric avulsion or ureteric strictures: our experience. *Int Urol. Nephrol*. 2022;8:1865–1870. Doi: 10.1007/s11255-022-03224-2.
  53. Wolff B., Chartier-Kastler E., Mozer P., et al. Long-term functional outcomes after ileal ureter substitution: a single-center experience. *Urology*. 2011;78:692–695. Doi: 10.1016/j.urology.2011.04.054.
  54. Roth J.D., Monn M.F., Szymanski K.M., et al. Ureteral reconstruction with ileum: long-term follow-up of renal function. *Urology*. 2017;104:225–229. Doi: 10.1016/j.urology.2017.02.026.
  55. Xiong S., Zhu W., Li X., et al. Intestinal interposition for complex ureteral reconstruction: a comprehensive review. *Int J Urol*. 2020;27:377–386. Doi: 10.1111/iju.14222.
  56. Launer B.M., Redger K.D., Koslov D.S. et al. Long-term follow up of ileal ureteral replacement for complex ureteral strictures: single institution study. *Urology*. 2021;157:257–262. Doi: 10.1016/j.urology.2021.07.012.
  57. Komyakov B.K., Guliyev B.G. Surgery of extended ureteral constrictions. St. Petersburg, Nevsky dialect. 2005;256 p. Russian (Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Хирургия протяженных сужений мочеточников. СПб., Невский диалект. 2005;256).
  58. Pham N.H., Visser W.R., Phan-Huu Q.V., Hampton L.J. Renal autotransplantation for the treatment of complete ureteral loss: a case report. *Res Rep Urol*. 2021;28:733–737. Doi: 10.2147/RRU.S328832.
  59. Kurmanov T., Zhanbyrbekuly U., Zheksen E. Autotransplantation of the kidney as a method of treatment of ureteral defects. *Urologia*. 2022;4:82–85. Russian (Курманов Т., Жанбырбекулы У., Жексен Е. Аутоотрансплантация почки как метод лечения дефектов мочеточника. *Урология*. 2022;4:82–85). Doi: 10.18565/urology.2022.4.82-85.
  60. Lee Z., Keen A.Y., Sterling M.E., et al. A review of buccal mucosa graft ureteroplasty. *Curr Urol Rep*. 2018;19(4):23. Doi: 10.1007/s11934-018-0772-5.
  61. Bjurlin M.A., Gan M., McClintock T.R. et al. Near-infrared fluorescence imaging: emerging applications in robotic upper urinary tract surgery. *Eur Urol*. 2014;65(4):793–801. Doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.023.
  62. Lee Z., Moore B., Giusto L., Eun D.D. Use of indocyanine green during robot-assisted ureteral reconstructions. *Eur Urol*. 2015;67(2):291–298. Doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.057.
  63. Martini A., Villari D., Nicita G. Long-term complications arising from bowel interposition in the urinary tract. *Int J Surg*. 2017;44:278–280. Doi: 10.1016/j.ijsu.2017.07.030.
  64. Pamecha Y., Shelke U., Patil B., et al. Use of ileum for complex ureteric reconstruction: assessment of long-term outcome, complications, and impact on renal function. *Urol Ann*. 2018;10:369–374. Doi: 10.4103/UA.UA\_5\_18.

Поступила 04.12.2022

Принята в печать 16.04.2023

Received 04.12.2022

Accepted 16.04.2023

Источник финансирования: отсутствует.

Financing source: absents.



## URETEROPLASTY WITH BUCCAL FLAP: INDICATIONS, TECHNIQUE, ALTERNATIVE METHODS

B.G. Guliev, J.P. Avazkhanov

Center of Urology with robot-assisted surgery of City Mariinsky hospital (Chief – prof. A.A. Zavrajnov), Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: B.G. Guliev – Ph.D., MD, professor, Center of Urology with robot-assisted surgery of City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: gulievb@mail.ru

This literature review is devoted to the analysis of indications for ureteroplasty with a buccal flap, its technique, and the alternative surgical options. Reconstructive surgery of the ureter has more than a century of history, during which various surgical interventions have been proposed and improved depending on the location and length of the stricture. Over the past decades, a method of replacing the ureter with a flap from the buccal or tongue mucosa was introduced. The use of such flaps for the ureteral reconstruction is not a new concept; the possibility of performing such a procedure was confirmed at the end of the last century. Successful results of experimental and clinical studies have allowed the gradual adoption of this technique to replace long defects in the upper and middle third of the ureter. In buccal ureteroplasty, robot-assisted approach is widely used, contributing to a high success rate and fewer postoperative complications. The accumulation of experience in such reconstructive procedures and the analysis of the results allow to clarify the indications and contraindications, improve the technique, and carry out multicenter studies.

According to the literature, ureteroplasty using a buccal or tongue mucosa flap is most suitable for long narrowing of the ureteropelvic

junction, the upper and middle third of the ureter, which are amenable to endoscopic procedures or segmental resection with end-to-end anastomosis.

**Key words:** *ureteral stricture, ureteroplasty, buccal mucosal flap, buccal graft, buccal mucosal ureteroplasty*

*Authors declare no conflict of interests. For citation: Guliev B.G., Avazkhanov J.P. Ureteroplasty with buccal flap: indications, technique, alternative methods. Urologiya. 2023;3:107–113*

*Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.107-113>*

### Информация об авторах:

Гулиев Б.Г. – д.м.н., профессор, руководитель Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gulievb@mail.ru ORCID: 0000-0002-2359-6973

Авазханов Ж.П. – врач-уролог Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: professor-can@mail.ru ORCID 0000-0003-1551-0284

### Author information:

Guliev B.G. – Ph.D., MD, professor, Head of Center of Urology with robot-assisted surgery of City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: gulievb@mail.ru; ORCID iD 0000-0002-2359-6973

Avazkhanov J.P. – urologist at the Center of Urology with robot-assisted surgery of City Mariinsky hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: professor-can@mail.ru. ORCID 0000-0003-1551-0284

## ЭТИМОЛОГИЯ РУССКОЯЗЫЧНЫХ ТЕРМИНОВ В АНАТОМИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

Автор для связи: С. А. Кутя — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия; e-mail: sergei\_kutya@mail.ru

*В данной работе проведен анализ этимологии русскоязычных названий органов мочевой системы (почка, мочеточник, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал) и их отдельных частей (почечная лоханка). Показано, что русскоязычные анатомические термины берут начало от корневых морфем индоевропейской группы языков, что передает морфологические, физиологические или анатомические особенности того или иного органа. На данный момент русскоязычная терминология широко применяется при изучении анатомии и других фундаментальных и медицинских наук в вузах и клинической практике наряду с общепринятыми латинскими названиями и эпонимами названий тех или иных структур.*

**Ключевые слова:** *этимология, анатомическая терминология, мочевая система*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Кутя С.А., Еремин А.В., Алексеев М.А. Этимология русскоязычных терминов в анатомии мочевой системы. Урология. 2023;3:114–116  
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.114-116>

Значительный вклад в развитие медицины в целом и анатомии в частности привнесла Римская империя. Основными языками в ней были латынь и греческий, они же и послужили фундаментом для формирования всей анатомической терминологии. Несмотря на падение Западной Римской империи, эти языки продолжали использоваться во многих сферах жизни европейского общества — юриспруденции, религии, медицине, дипломатии и т.д. Значительный вклад в развитие медицины в целом и анатомии в частности привнесли древние греки. Однако по мере развития светского общества в Европе XVIII–XIX вв. использование национальных языков в медицине постоянно увеличивается. Аналогичная тенденция была характерной и для Российской империи того периода времени. К середине XIX в. латынь окончательно уступила место (в разных странах — в разное время) национальным языкам, и теперь они стали средством письменного и устного научного общения, а за латынью сохранилась лишь номинативная функция (функция называния изучаемых объектов).

Анатомическая терминология проходит стандартизацию в соответствии с системой, известной как Terminologia anatomica. Общие правила системы заключаются в том, что для каждой структуры должен существовать один термин и что выбранный термин должен иметь некоторое информативное или описательное значение. Таким образом, эпонимы исключены. Латынь была выбрана в качестве официального языка, но перевод на местный язык разрешен в учебных целях. Несмотря на стандартизацию, в обиходе остается масса несоответствующих терминологии слов. Некоторые из них — пережитки старой терминологии, другие — короткие слова, используемые для того, чтобы избегать более сложных определений, а третьи являются

результатом удобных привычек. И хотя многие латинские формы используются в национальных языках, многие термины формируются на основе собственных корней, суффиксов и приставок.

Подобные знания о происхождении терминов важны для преподавателя, так как позволяют исключать возможность использования неправильной терминологии и способствуют ее лучшему запоминанию благодаря более глубокому изучению и объяснению смысла используемых терминов, а также способны развивать интерес студента к предмету.

Представление о мочевой системе в традиционной культуре сводилось к пониманию функции выделения из организма солей и избытка воды (моча) и совокупность отходов жизнедеятельности.

Согласно этимологическому словарю русского языка Г. А. Крылова, слово «почка» образовано суффиксальным способом от исчезнувшего слова «пока» (с древнерусского «опока» — «глина»), восходящего к глаголу (с перегласовой е/о) ректи (печь), что логично: орган является темным по цвету, почка выглядит как нечто, запеченное в печи [1]. На подобные мысли также наталкивает преобразование от старославянского печень — «печь».

Что интересно, даже в нашем родном языке слова «пока» не обошлось без прото-индо-европейских корней, что, правда, ожидаемо, ведь данный термин произошел от «рек», который переводится как «печь, готовить» [2].

Альтернативной трактовкой происхождения слова «пока» является возникновение от протославянского корня «рьька», этимология которого до сих пор не ясна, как и образование от древневосточнославянского «почька» [3].

Термин «почечная лоханка» состоит из двух слов. Так как этимология слова «почечный» была разобрана ранее,

рассмотрим только термин «лоханка». Это определение происходит от существительного «лохань». Как следствие, предполагают заимствование из восточных языков: древнерусского — лоханя; белорусского — лахань; польского — łachania, łochania «миска, сковорода, корыто, лохань». Также нельзя исключать заимствование из греческого λῆχνη, др. (позднее) λῆχάνη «миска, таз», но при этом нельзя объяснить возникновение буквы -х-. Помимо всего перечисленного его сравнивают с шумерским la angidda «длинный (или тяжелый) сосуд» [4].

Происхождение термина «мочеточник» интересно наличием у слова двух корней: «моч» и «теч». Рассмотрим их по отдельности.

Бесспорно, что это общеславянское слово, восходящее к основе «тоб-», присутствующей в таких словах, как «мокрый», «мочить». Причем это слово в разных славянских языках имеет общий смысл: русское слово «моча», украинское — «міч», древнерусское «моча» — «дождливая погода», церковно-славянское «моча» — «болото», болгарское «моч» — также «болото», сербохорватское «моча» — «обмакнутый кусок хлеба», словенское «тоба» — «влага, моча, ненастье», чешское и словацкое «тоб» — «моча», польское «mocz» — «моча», верхне-лужское «тоб» — «моча». Сюда же можно отнести и родственное по происхождению слово «мочага» — «сырое, болотистое место» [3, 5]. Таким образом, сравнив значение данных слов, можно прийти к выводу: в целом оно означает нечто «влажное» или «мокрое», какого-либо рода жидкость.

Второй корень этого слова — «течь», имеет еще более древнее, праиндоевропейское происхождение, поскольку нашел отражение не только в славянских языках, но и в балтийских, кельтских и индоиранских языках. Сравните праплавянское «teko, tekti» — «бежать, течь» с литовским «tekù, tekėti» — «бежать, течь», латышским «teku, tecēt» — «течь; бежать», древнеиндийским «tākti, tākati» — «спешит, устремляется», «taktās» — «спешащий», авестинским «taçaiti» — «бежит, течет», «taxti» — «ток», ирландским «techim» — «убегаю», готским «Pius» — «слуга», албанским «ndjek» — «преследую, гоню».

С учетом древности данного корня он вошел во все славянские языки. Обращают на себя внимание русское «теку́, течёшь, течь», украинское «тіка́ти, тіка́ю» — «бежать», древнерусское «теку, течи» — «течь; двигаться; бежать» и «теча» — «скороход», болгарское «тека́» — «теку», сербохорватское «тёче м, тећи», словенское «téči, téčem» — «течь, бежать», чешское «teku, těci», словацкое «tíect', tečiem», польское «ciekē, cieć», верхне-лужское «ѣс, ѣку», нижне-лужское «śac, śeku» [3]. Трактовка этого слова в целом наталкивает на мысль, что суть его значения заключается в перемещении чего-либо и, что важно, без указания цели и направления данного перемещения.

Суммируя значение обоих корней слова «мочеточник», мы приходим к выводу, что данное название означает перемещение жидкости. Важно подчеркнуть, что направление и цель перемещения вообще не отражены в названии. Во всяком случае, если провести морфемный разбор этой дефиниции, то получим следующее: корень — «моч-», соединительная гласная — Е, корень — ТОЧ, суффикс — НИК, основа слова — МОЧЕТОЧНИК. В силу этого способ образования слова: суффиксальный [1].

Рассматривая термин «мочевой пузырь», опишем этимологию слова «пузырь» («мочевой» происходит от вышеописанного корня «моч»). По мнению А. А. Потебни, этот термин происходит из \*ро хуѣ или среднепольского *reherz* — «пузырь». При этом появление буквы -з- в данном слове

происходит из формы «пузо». Явно ошибочно предположение о заимствовании из греч. φουσάριον — «пузырь», φῦλα — то же принимая во внимание -з- и -ырь. Мочевой является производным от существительного «моча», о чем уже говорилось выше.

При изучении происхождения термина «моченспускательный канал», установлено, что слово «канал» безусловно происходит от латинского «canalis» — «труба», «желоб», «тростник», которое послужило основой для образования франц. canal, нем. kanal и голл. kanaal [3]. Все эти слова имеют сходные значения, однако нашли свое применение и в других областях. Так, основа «саппа» была видоизменена в франц. сапон, что означает пушка или трубчатое орудие. Уже от этого слова образовалось русское «канонир» в значении рядовой солдат артиллерии [8]. И уже при Петре I вместо таких слов, как «ЛЪЖА», «ПЕРЕКОПЪ», «РЪВЪНИЦА», которые означали желоб, проток или ров, стали использовать привычный нам термин «КАНАЛЬ», который впоследствии обрел свое место и в анатомии [9]. Слово «моченспускательный» состоит из двух корней: «моч-» и «пуск». Рассмотрим корень «пуск» (корень «моч» описан выше). Этот корень происходит от латышского «pauska» — «голый бутор на дугу», древнепрусского «pausto» — «дикий», «paustre» — «дикое место» и встречается во многих славянских языках в значении, которое определяется как действие по значению образованных от этого корня глаголов «пускать», «пустить», и соответствуют приведению чего-либо в движение или действие. Например, русское «пускать», украинское «пускати», белорусское «пускаць», древнерусское «пукати», болгарское «пускам» [3]. Значение непосредственно глагола «пускать» можно определить как «дать свободу идти, не держать, датьвольный ход, позволять, разрешать вход, выход, уход, отъезд; не запинать, не удерживать, способствовать вступлению, выступлению, притоку или истоку и пр.» [6]. В образовании рассматриваемого термина «моченспускательный» используется глагол «испускать», образованный префиксальным способом от глагола «пускать» с помощью приставки «ис-». Данная приставка используется для образования глаголов совершенного вида со значением уничтожить или уничтожиться, израсходовать или израсходоваться на что-либо посредством действия, названного мотивирующим словом (в данном случае глаголом «пускать») [7]. Также можно рассмотреть вариант происхождения корня «пуск» от английского корня «push» — «толкать, двигаться вперед, наносить удары толкающим движением, насильно толкать с целью побуждения», от старофранцузского «poulsar», от латинского «pulsare», русского «пушка, пуська» — «бить, наносить удары, толкать» [10]. При добавлении приставки «с-», также указывающей на направление мочи, получаем корень «спуск», означающий действие по глаголу «спускать» со значением пустить сверху вниз [6]. Таким образом, термин «моченспускательный» можно трактовать как способствующий необратимому выходу или истоку уже израсходованной жидкости, т.е. мочи, из организма человека или обеспечивающий направленное движение мочи сверху вниз.

В данной работе была проанализирована этимология русскоязычных анатомических терминов мочевой системы. Показано, что русскоязычные анатомические термины берут свое начало от корневых морфем индоевропейской группы языков, смысловое значение которых соответствует морфологии, анатомии или физиологии того или иного органа. В ходе становления русскоязычная терми-



нология исторически претерпевала значительные изменения вплоть до настоящего момента (примером может служить происхождение слово «почка» от древнерусского глагола *pekŭ* — «печь» до существительного «почка», которое употребляется и сегодня), и сейчас широко применяется при изучении анатомии в вузах и в клинической практике.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krylov G.A. *Jetimologicheskij slovar' russkogo jazyka*. SPb: OOO «Poligrafuslugi», 2005. Russian. (Крылов Г.А. *Этимологический словарь русского языка*. СПб.: ООО «Полиграфуслуги», 2005.)
2. De Vaan M. *Etymological Dictionary of Latin and the other Italic Languages* (Leiden Indo-European Etymological Dictionary Series; Volume 7). Leiden, Boston: Brill, 2008.
3. Fasmer M. *Jetimologicheskij slovar' russkogo jazyka: v 4 tomah / Maks Fasmer; per. s nem. i dop. O.N. Trubacheva. — 4-e izd. — Moskva: Astrel': AST, 2007. Russian. (Фасмер М. *Этимологический словарь русского языка: в 4 томах / М. Фасмер; пер. с нем. и доп. О.Н. Трубачева. — 4-е изд. — Москва: Астрель: АСТ, 2007.**
4. *Jetimologicheskij slovar' sovremennogo russkogo jazyka: V 2 t. / Sost. A.K. Shaposhnikov. — M.: Flinta; Nauka, 2010. Russian. (Этимологический словарь современного русского языка: В 2 т. / Сост. А.К. Шапошников. — М.: Флинта; Наука, 2010).*
5. *Jetimologicheskij slovar' slavjanskij jazykov: (Praslav. leks. fond): Prospekt. Prob.st. — M.: Izd-vo AN SSSR, 1963. Russian. (Этимологический словарь славянских языков: (Праслав. лекс. фонд): Проспект. Проб. ст. — М.: Изд-во АН СССР, 1963).*
6. Dal' V.I. *Tolkovyj slovar' zhivogo velikoruskogo jazyka / [Soch.] Vladimira Dalja. — 2-e izd., ispr. i znach. umnoz. po rukopisi avt. T. 1-4. — Sankt-Peterburg; Moskva: M.O. Vol'f, 1880-1882 (Sankt-Peterburg). — 4 t. Russian. (Даль В.И. *Толковый словарь живого великорусского языка / [Соч.] Владимира Даля. — 2-е изд., испр. и знач. умнож. по рукописи авт. Т. 1-4. — СПб.; М.: М.О. Вольф, 1880-1882 (Санкт-Петербург). — 4 т.).**
7. Efremova T.F. *Novyj slovar' russkogo jazyka. Tolkovo-slovoobrazovatel'nyj. — M.: Russkij jazyk, 2000. Russian. (Ефремова Т.Ф. *Новый словарь русского языка. Толково-словообразовательный. — М.: Русский язык, 2000).**
8. Cyganenko G.P. *Jetimologicheskij slovar' russkogo jazyka. 2-e izd K.: Rad. shk., 1989. Russian. (Цыганенко Г.П. *Этимологический словарь русского языка. 2-е изд. — К.: Рад. шк., 1989).**
9. Sreznevskij I.I. *Slovar' drevnerusskogo jazyka [Tekst]: reprintnoe izdanie: [v 3 t.]. — Moskva: Kniga, 1989. Russian. (Срезневский И.И. *Словарь древнерусского языка [Текст]: репринтное издание: [в 3 т.]. — М.: Книга, 1989).**
10. Online Etymology Dictionary: [Электронный ресурс]. URL: [https://www.etymonline.com/word/push#etymonline\\_v\\_45824](https://www.etymonline.com/word/push#etymonline_v_45824) (Дата обращения: 05.07.22)

Поступила 05.07.2022

Принята в печать 16.04.2023

Received 05.07.2022

Accepted 16.04.2023

Источник финансирования: отсутствует.  
Financing source: absents.

#### ETYMOLOGY OF RUSSIAN TERMS IN THE ANATOMY OF THE URINARY SYSTEM

S.A. Kutia, A.V. Eremin, M.A. Alekseev

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Corresponding author: S.A. Kutia — Doctor of Medical Sciences, Professor, head of Human Anatomy Department of the Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;  
e-mail: sergei\_kutya@mail.ru

This paper analyzes the etymology of the Russian names of the organs of the urinary system (kidney, ureter, urinary bladder, urethra) and their separate parts (renal pelvis). It is shown that Russian anatomical terms originate from the root morphemes of the Indo-European language group, which convey morphological, physiological or anatomical features of this or that organ. At the moment Russian terminology is widely used in the study of anatomy and other fundamental and medical sciences in universities and clinical practice along with common Latin names and eponyms of names of these or other structures.

Keywords: *etymology, anatomical terminology, urinary system*

The authors declare that they have no conflicts of interest. For citation: Kutia S.A., Eremin A.V., Alekseev M.A. *Etymology of Russian terms in the anatomy of the urinary system. Urologiia. 2023;3:114–116*

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.3.114-116>

#### Информация об авторах:

Кутя С.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; e-mail: sergei\_kutya@mail.ru

Еремин А.В. — к.м.н., доцент кафедры нормальной анатомии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; e-mail: human\_anatomy@mail.ru

Алексеев М.А. — ассистент кафедры нормальной анатомии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; e-mail: Alexeyev\_1994@mail.ru

#### Authors's information:

Kutia S.A. — Doctor of Medical Sciences, Professor, head of Human Anatomy Department of the Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; e-mail: sergei\_kutya@mail.ru

Eremin A.V. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Human Anatomy Department of the Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; e-mail: human\_anatomy@mail.ru

Alekseev M.A. — Assistant of Professor of Human Anatomy Department of the Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia; e-mail: Alexeyev\_1994@mail.ru

## ТЕОДОРОВИЧ ОЛЕГ ВАЛЕНТИНОВИЧ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



26 мая 2023 года исполнилось 70 лет заведующему кафедрой эндоскопической урологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководителю урологического центра ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», доктору медицинских наук, профессору Теодоровичу Олегу Валентиновичу.

О. В. Теодорович родился в семье служащих. В 1976 г. закончил Курский медицинский институт по специальности «лечебное дело». С 1977 по 1980 г. после окончания интернатуры по хирургии работал врачом-хирургом МСЧ № 1, Калининград. С 1980 по 1982 г. обучался в ординатуре на кафедре урологии ЦОЛИУв (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования) на базе городской клинической больницы им. С. П. Боткина. С 1982 по 1990 г. работал врачом-урологом в 41-м урогинекологическом отделении вышеназванной больницы.

В 1989 г. О. В. Теодорович защитил кандидатскую диссертацию «Чрескожная пункционная нефростомия и нефролитотомия». В 1990 г. был принят на должность ассистента кафедры урологии ЦОЛИУв, а с 1994 г. назначен на должность доцента. В 1998 г. защитил докторскую диссертацию по теме «Эндоскопические операции на почках и верхних мочевых путях под контролем рентгенотелевидения и ультразвукового сканирования» и в 1999 г. был назначен на должность профессора кафедры урологии Российской медицинской академии последипломного образования. В 2001 г. по инициативе профессора О. В. Теодоровича в Российской медицинской академии последипломного образования была создана кафедра эндоскопической урологии, заведующим которой Олег Валентинович является по настоящее время.

С момента создания кафедры эндоскопической урологии в 2001 г. основной клинической базой кафедры является ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», где под руководством профессора О. В. Теодоровича с 2001 г. успешно функционирует урологический центр. С 2005 по 2016 г. Олег Валентинович являлся главным внештатным урологом ОАО «РЖД». Также клиническими базами кафедры являются ЦКБ ГА и ФКУЗ МСЧ МВД России по Москве.

О. В. Теодорович — высококвалифицированный специалист, опытный врач: им были разработаны и внедрены принципиально новые эндоскопические операции на почках и верхних мочевых путях под контролем рентгенотелевидения и ультразвукового сканирования.

На кафедре эндоскопической урологии под руководством профессора О. В. Теодоровича проводятся уникальные циклы тематического усовершенствования «Эндоурология и дистанционная литотрипсия», «Методики проведения биопсии в урологии», «Ультразвуковая диапневтика в урологии», «Лазерные технологии в урологии», «Методики высокотехнологичной медицинской помощи в урологии» и другие.

Под руководством профессора О. В. Теодоровича получили развитие эндоскопические, пункционные и высокоэнергетические методы лечения в урологии. На современном этапе областью приложения научного потенциала кафедры является совершенствование лазерных технологий применительно к эндоскопическим и лапароскопическим методам лечения урологических заболеваний: получены разрешения Министерства здравоохранения РФ на три новые медицинские технологии.

О. В. Теодорович — член Московского общества урологов, член Правления Российского общества урологов, член Европейской ассоциации урологов и Всемирной ассоциации эндоурологов, в работе которых принимает активное участие. С 1998 г. О. В. Теодорович — член редколлегии журнала «Урология».

О. В. Теодорович — автор 390 научных публикаций в отечественной и зарубежной печати, а также 7 монографий. Под руководством профессора О. В. Теодоровича защищены 5 докторских и 23 кандидатские диссертации.

Его отзывчивость и высокая внутренняя культура получили признание не только в Российской Федерации, но и за рубежом.

*Коллектив кафедры эндоскопической урологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования поздравляет замечательного врача и прекрасного человека с юбилеем, желает дальнейших научных и профессиональных успехов, здоровья и процветания.*

*К многочисленным поздравлениям уважаемого профессора присоединяются редакционная коллегия журнала «Урология», Президиум и Правление Российского общества урологов.*

# ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

## ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ОЛЕГА ЛЕОНИДОВИЧА ТИКТИНСКОГО (К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

*«Как много нашего ушло с тобою, как много твоего осталось с нами»*

12 мая 2023 года исполняется 95 лет со дня рождения Олега Леонидовича Тиктинского, профессора кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, действительного члена Международной академии информатизации, Петровской академии наук, почетного члена Правления Российского общества урологов, почетного президента Ассоциации андрологов России, Заслуженного работника высшей школы (награжден государственной наградой), члена редакционного совета журналов «Урология», «Андрология и генитальная хирургия», «Урологические ведомости».

Олег Леонидович Тиктинский — крупный ученый, профессор, хирург-уролог, клиницист и педагог, ветеран труда, легенда отечественной урологии. Он проработал только в урологической клинике Александровской больницы 30 лет помимо других клинических баз больниц (№ 18, МСЧ № 122, № 7), где оперировал, делал обходы, читал лекции. В течение 28 лет (1970–1998) он заведовал кафедрой урологии и андрологии ЛенГИДУВА (в последующем переименованного в СПб МАПО), воспитал большую плеяду учеников и создал свою школу в урологии и андрологии.

О. Л. Тиктинский родился в станице Пашковской г. Краснодар. С 5 лет он освоил немецкий язык, изучал труды Гёте, Шиллера, что в дальнейшем это ему помогало на международных конгрессах, зарубежных поездках. Любил поэзию А. С. Пушкина, А. Деметьева, Б. Окуджавы, А. Вертинского, кубанские песни. После окончания Кубанского медицинского института в 1951 г. работал хирургом в МСЧ Цимлянского гидроузла, а с 1953 по 1960 г. был офицером Советской Армии, работал хирургом-урологом в военных госпиталях. В 1959 г. после окончания обучения в адъюнктуре на кафедре урологии Военно-медицинской академии (ВМА) он защитил кандидатскую диссертацию, посвященную огнестрельным ранениям почек и лучевой болезни. В 1961 г. работал заведующим урологическим отделением в больнице № 18, а в 1962 г. избран ассистентом кафедры урологии ЛенГИДУВа. Учителями Олега Леонидовича были начальник кафедры урологии ВМА (1956–1968), профессор Георгий Семенович Гребенников и заведующая кафедрой урологии ГИДУВа (1958–1970) профессор Мария Наумовна Жукова.



После защиты докторской диссертации в 1969 г., посвященной почечной форме первичного гиперпаратиреонизма в этиологии мочекаменной болезни избран в 1970 г. на должность заведующего кафедрой урологии, а в 1971 г. утвержден в звании профессора. С этого времени О. Л. Тиктинский увлеченно работал над проблемой почечной формы первичного гиперпаратиреонизма, при котором причиной камнеобразования являются аденоматозные или первично гиперплазированные околощитовидные железы. Им разработаны вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения мочекаменной

болезни гиперпаратиреонидной этиологии. В 1962 г. впервые в стране О. Л. Тиктинский выполнил паратиреоидэктомию по поводу почечной формы первичного гиперпаратиреонизма. В последующие годы им и его учениками — сотрудниками кафедры выполнено более 1000 таких операций с благоприятными клиническими результатами. Это позволило создать новое направление в лечении сложных форм мочекаменной болезни.

Поворотным событием в развитии темы мочекаменной болезни в мире и, естественно, на кафедре стало появление принципиально нового метода лечения мочекаменной болезни — дистанционной литотрипсии. На клинической базе кафедры урологии в Александровской больнице впервые в Ленинграде в 1990 г. произведена литотрипсия на отечественной установке «Урат-П». Успешно внедрялись Олегом Леонидовичем совместно с доцентом Иваном Федоровичем Новиковым эндоскопические методы лечения урологических больных (ТУР ДГПЖ, контактная уретеролитотрипсия и другие). На основе исследований и клинических наблюдений кафедры урологии ЛенГИДУВа по проблеме мочекаменной болезни написано три монографии, первую из которых издал О. Л. Тиктинский («Почечная форма первичного гиперпаратиреонизма» (1972), «Уролитиаз» (1980), «Мочекаменная болезнь» (2000). Под его руководством продолжено изучение различных аспектов пиелонефрита и воспалительных неспецифических заболеваний мочеполовых органов, написаны две монографии: «Воспалительные заболевания мочеполовых органов» (1984) и «Пиелонефриты» (совместно с С. Н. Калининой, 1996). В 1984 г. на кафедре по инициативе О. Л. Тиктинского был создан курс андрологии, а в 1992 г. организована первая в России и СНГ кафедра андрологии, заведующим которой он стал.



В тот период значительно расширился круг научных исследований заболеваний мужской половой сферы, и сотрудники кафедры занимаются всеми вопросами андрологии, особенно воспалительными заболеваниями, урогенитальной инфекцией, мужским бесплодием, соматогенными сексуальными дисфункциями, заболеваниями предстательной железы, реконструктивно-восстановительными операциями на половых органах. В 1984 г. была разработана новая хирургическая тактика при острых серозных эпидидимитах. Предложено оперативное дренирование придатка яичка при острых серозных эпидидимитах у взрослых до развития гнойных осложнений, что дало хороший клинический эффект и вдвое сократило пребывание больного в стационаре. Кафедра разработала и предложила лечебную тактику при бесплодии, обусловленном урогенитальной инфекцией, когда на первом этапе проводится лечение инфекции, на втором – собственно бесплодия. Продолжилось изучение аспектов лечения острого эпидидимита и его последствий. Полученные материалы нашли отражение во многих монографиях: «Заболевания половых органов у мужчин», написанная совместно с И. Ф. Новиковым и В. В. Михайличенко (1985), первое и единственное Руководство по андрологии, созданное О. Л. Тиктинским (1990), а в 2010 г. в соавторстве с В. В. Михайличенко и С. Н. Калининой написана монография «Андрология» и в соавторстве с С. Н. Калининой в 2006 г. «Заболевания предстательной железы». С 1996 г. совместно с сотрудниками клиники начато освоение и внедрение в преподавание лапароскопических операций в урологии, и написано в 2009 г. пособие «Эндовидеохирургические операции в лечении уроандрологических больных» в соавторстве с А. И. Новиковым, С. Н. Калининой, Н. О. Тиктинским, М. В. Яковлевым.

Олег Леонидович выполнено свыше 100 тыс. операций, среди них: органосохраняющие операции при МКБ, паратиреоидэктомия, нефрэктомия по поводу рака почки, операция Шевассю (при опухоли яичка), пластика лоханочно-мочеточникового сегмента, цервикопубликопексия при влажных свищах, эпидидимовазоанастомоз при экскреторном мужском бесплодии, пластика стриктур уретры, чреспузырная аденомэктомия с глухим швом, позадилобная аденомэктомия и другие.

Олег Леонидович – автор более 1000 печатных работ, из них: 32 монографии, руководства, книги, 45 учебно-методических пособий, 10 изобретений. Под его руководством защищены 42 кандидатские и 3 докторские диссертации. В течение 28 лет он был внештатным

руководителем по подготовке урологов на курортах Кавказских Минеральных Вод, где базовым был санаторий «30 лет Победы».

На протяжении многих лет О. Л. Тиктинский с глубоким интересом изучал историю кафедры. Не жалея личного времени, он по крупицам собирал сведения о сотрудниках кафедры начиная со дня ее основания. До болезни в течение 42 лет Олег Леонидович ухаживал за памятником основателя и первого профессора кафедры урологии Николая Александровича Михайлова, захороненного на Никольском кладбище Александра-Невской Лавры Санкт-Петербурга. Олег Леонидович совместно с сотрудниками кафедры урологии детально изучал этапы развития и становления кафедры, биографии ее руководителей, значимости их заслуг перед отечественной урологией. Заложенные Олегом Леонидовичем лучшие традиции отечественной школы урологии, принципы кафедры, его личный богатый профессиональный опыт, оставленный в его книгах, помогут молодым врачам, ученым успешно лечить урологических больных.

Профессор О. Л. Тиктинский многократно выступал с программными докладами на съездах, конференциях, пленумах, долгое время являлся членом Президиума Российского общества урологов и редколлегии журнала «Урология» (33 года).

Это был истинный интеллигент, человек невероятного таланта, трудолюбия, терпения, доброты, принципиальности, он всю жизнь трудился на благо процветания урологической науки и практики в нашей стране и за рубежом. За 52 года работы в ГИДУВе, МАПО, СЗГМУ им. И. И. Мечникова Олег Леонидович не имел ни одного больничного листа, а в последнее время тяжелой болезни он совершенно не видел, ослеп, но часто в мыслях, разговоре находился на лекциях, в операционной, институте, давал неординарные советы посещавшим его сотрудникам и пациентам. Его крылатыми фразами всегда были «собака лает, а караван идет», «перстами нежными как сон», «lege artis». Олег Леонидович навсегда сохранится в сердцах его учеников, коллег, друзей и вылеченных им пациентов.

Олег Леонидович Тиктинский похоронен в Александро-Невской Лавре на Никольском кладбище.

**Редакционная коллегия журнала «Урология»,  
Санкт-Петербургское общество урологов  
им. С. П. Федорова.**

**Сотрудники кафедры урологии СЗГМУ  
им. И. И. Мечникова и сотрудники урологического отделения  
Александровской больницы**

# НЕКРОЛОГ

## ПАМЯТИ СИНЯКОВОЙ ЛЮБОВИ АЛЕКСАНДРОВНЫ (06.10.1953–13.06.2023)



13 июня 2023 года в возрасте 69 лет ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Любовь Александровна Сinyaкова.

Любовь Александровна Сinyaкова работала в Академии с 1985 г. и прошла путь от лаборанта до профессора кафедры. В 1992 г. Л. А. Сinyaкова защитила кандидатскую

диссертацию на тему «Эндолимфатическая антибиотикотерапия в комплексном лечении больных с моче-половыми и мочекишечными свищами», в 2002 г. — докторскую диссертацию на тему «Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение)».

Л. А. Сinyaкова в течение 10 лет возглавляла учебную часть кафедры, 15 лет была ученым секретарем Московского общества урологов, членом ревизионной комиссии Российского научного общества урологов, ученым секретарем Проблемной комиссии «Воспалительные заболевания мочеполовой системы» Научного совета по уронефрологии Академии и Министерства здравоохранения Российской Федерации. Любовь Александровна также была членом совета хирургического факультета академии, ответственной за научную работу на кафедре урологии и хирургической андрологии.

Л. А. Сinyaкова являлась опытным клиницистом и преподавателем. Под ее руководством защищено 8 кандидатских и 1 докторская диссертация. Любовь Александровна — автор 267 научных работ, в том числе типовой программы дополнительного профессионального образования врачей по урологии, квалификационных тестов по урологии трех изданий, автор раздела в Руководстве по урологии под редакцией Н. А. Лопаткина в 3 томах, 25 учебных и учебно-методических пособий, соавтор федеральных клинических

рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», клинических рекомендаций «Цистит бактериальный у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный редактор Клинических рекомендаций Европейской Ассоциации урологов, автор глав в 6 монографиях. Л. А. Сinyaкова имела четыре патента на изобретения.

Любовь Александровна являлась членом профессиональных медицинских и научных ассоциаций, а именно: Ассоциации специалистов по консервативной терапии в урологии, Ассоциации рациональной фармакотерапии в урологии, Ассоциации преподавателей университетов и академий России, Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Была членом редколлегий журналов «Вестник урологии» и редакционного совета журнала «Урология». Также являлась членом Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины, имела авторский проект «Школа по инфекциям мочевых путей для гинекологов и терапевтов» на портале Академии акушерства и гинекологии на платформе Уровэб. Неоднократно принимала участие с докладом в междисциплинарных конференциях с международным участием, в работе Московской урологической школы.

Л. А. Сinyaкова — лауреат премии им. академика Н. А. Лопаткина «За достижения в научной практической деятельности и вклад в развитие российской урологии». В 2021 г. стала лауреатом IX Национальной премии «Репродуктивное завтра России» в номинации «Призвание-врач» за выдающиеся достижения в сфере укрепления репродуктивного потенциала страны. В 2023 г. Любовь Александровна была награждена Медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Светлая память о Любви Александровне навсегда сохранится в наших сердцах и памяти!

*Академия и коллектив кафедры, редакция журнала «Урология» скорбят и выражают глубокие соболезнования ее родным и близким!*

ПОДПИСКА

# УРОЛОГИЯ

www.bionika-media.ru

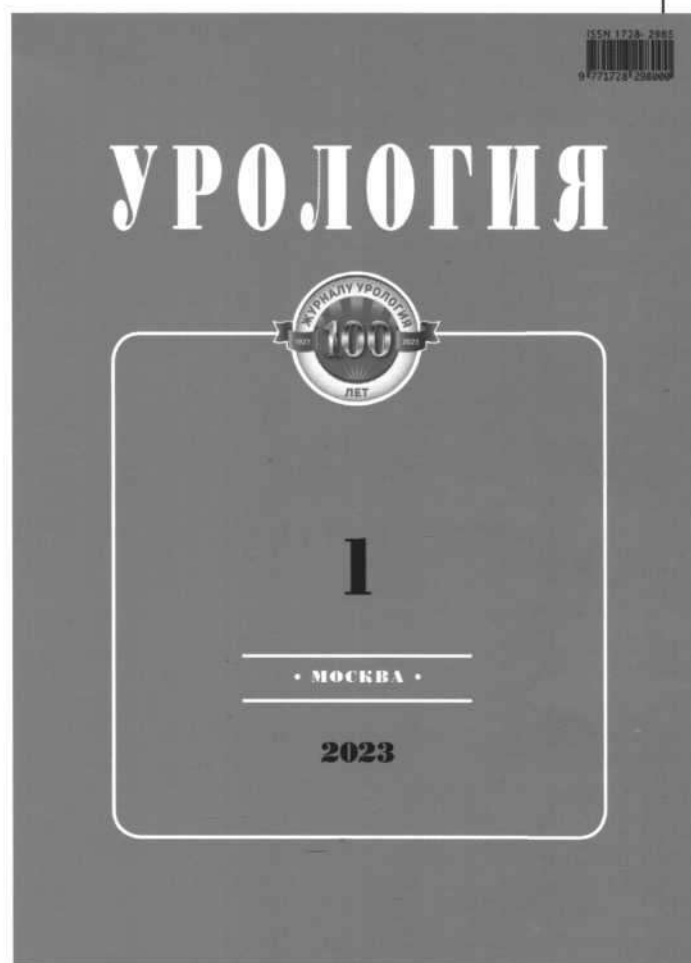
## Уважаемые читатели!

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.**

Второе полугодие  
**1 779 руб. 00 коп.**



Оформить подписку вы можете на портале **www.bionika-media.ru** или обратившись по телефону **8 (495) 786 25 41** и по **e-mail: podpiska@bionika.ru**



Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы так же можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»  
П9484 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»  
43117 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»  
<http://www.ural-press.ru>

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»  
<http://presskiosk.ru/>



# Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

Патогенетическое действие<sup>1</sup>

1

КАПСУЛА в день<sup>1</sup>

2

ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы<sup>1</sup>
- хронический простатит<sup>1</sup>

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ  
ТЕРАПИИ  
НЕ ОГРАНИЧЕНА<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Для устранения дисурических симптомов при хроническом простатите  
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Простамол® Уно от 11.03.2022.

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Простамол® Уно (МНН: пальмы ползучей плодов экстракт). **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы II и III стадии; устранение дисурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная полиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. В редких случаях – дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога (при приеме натощак). **Способ применения и дозы:** Препарат Простамол® Уно применяют по 1 капсуле (320 мг) 1 раз в сутки в одно и то же время, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Длительность курса лечения не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. **Условие отпуска из аптек:** без рецепта.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОСТАМОЛ® УНО ОТ 11.03.2022.  
Информация для специалистов здравоохранения. RU-PROS-04-2022-v01 print. Утверждено 06.07.2022.

РЕКЛАМА

**М БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/ А. Менарини»,  
123112, Москва,  
Пресненская наб., 10,  
БЦ «Башня на набережной», блок Б.  
Тел.: (495) 785-01-00,  
факс: (495) 785-01-01  
<http://www.berlin-chemie.ru>