



Том 8
Выпуск 3
Сентябрь 2020

Volume 8
Issue 3
September 2020

ВЕСТНИК / УРОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
СЕТЕВОЙ ЖУРНАЛ

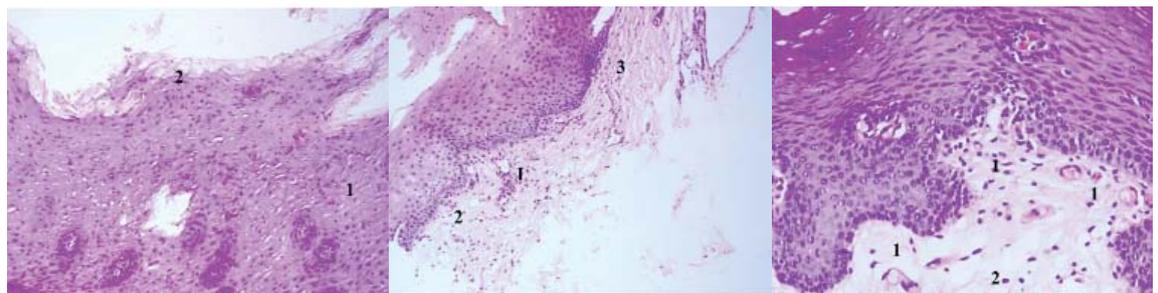
ISSN 2308-6424 ✦ UROVEST.RU

UROLOGY / HERALD

SCIENTIFIC AND
PRACTICAL REVIEWED
QUARTERLY NETWORK
JOURNAL

НОВЫЙ ВАРИАНТ ТЕХНИКИ
ПЕРЕМЕЩАЮЩЕЙ УРЕТРОПЛАСТИКИ
С НЕРАСЧЛЕНЯЮЩЕЙ
СПОНГИОПЛАСТИКОЙ ПРИ
ДИСТАЛЬНЫХ ФОРМАХ
ГИПОСПАДИИ У ДЕТЕЙ

ADVANCEMENT URETHROPLASTY
FOR DISTAL HYPOSPADIAS
REPAIR WITHOUT DISMEMBERING
URETHRA SPONGY BODY AND
GLANS PENIS



БАЗОВЫЙ УРОВЕНЬ ЭРЕКТИЛЬНОЙ
ФУНКЦИИ И ОБЩАЯ
ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ
ПРОСТАТЭКТОМИИ

BASELINE ERECTILE FUNCTION AND
OVERALL SURVIVAL AFTER RADICAL
PROSTATECTOMY

АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКИ В ЛЕЧЕНИИ НЕДЕРЖАНИЯ
МОЧИ У ЖЕНЩИН

OVERVIEW OF SURGICAL PRACTICE
IN TREATMENT OF URINE
INCONTINENCE



УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

T.8 №3 2020

UROVEST.RU

ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый
ежеквартальный
сетевой журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф.
заслуженный деятель науки РФ
Козан М.И.
(Ростов-на-Дону, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

д.м.н., проф. **Дутов В.В.** (Москва, Россия)
д.м.н. **Локшин К.Л.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Минаев С.В.** (Ставрополь, Россия)
д.м.н., доц. **Эльтерман Л.** (Чикаго, США)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

к.м.н. **Ильяш А.В.** (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. **Алексеев Б.Я.** (Москва, Россия)
д.м.н. **Аль-Шукри А.С.** (Санкт-Петербург, Россия)
д.м.н., проф. **Батюшин М.М.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Белоусов И.И.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Божедомов В.А.** (Москва, Россия)
к.м.н. доц. **Бутнару Д.В.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Гамидов С.И.** (Москва, Россия)
к.м.н., доц. **Глухов В.П.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Григорьев Н.А.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Гулиев Б.Г.** (Санкт-Петербург, Россия)
д.м.н. **Джинович Р.П.** (Белград, Сербия)
д.м.н., проф. **Зайцев А.В.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Зоркин С.Н.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Ибишев Х.С.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Касян Г.Р.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Корнеев И.А.** (Санкт-Петербург, Россия)
д.м.н., доц. **Кузьмин И.В.** (Санкт-Петербург, Россия)
д.м.н., проф. **Кульчавеня Е.В.** (Новосибирск, Россия)
д.м.н., доц. **Кутиков А.** (Филадельфия, США)
д.м.н., проф. **Мартов А.Г.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Маслякова Г.Н.** (Саратов, Россия)
д.м.н., проф. **Медведев В.Л.** (Краснодар, Россия)
д.м.н., проф. **Матвеев В.Б.** (Москва, Россия)
д.м.н., доц. **Набер К.Г.** (Мюнхен, Германия)
д.м.н., проф. **Набока Ю.Л.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Перлин Д.В.** (Волгоград, Россия)
д.м.н., проф. **Сизонов В.В.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Синякова Л.А.** (Москва, Россия)
д.м.н., доц. **Солдаткин В.А.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Ушакова Н.Д.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., доц. **Фридман Э.** (Тель-Авив, Израиль)
д.м.н., проф. **Хайденрайх А.** (Кельн, Германия)
д.м.н., доц. **Чибичян М.Б.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Шестопалов А.В.** (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д.м.н., проф. **Акилов Ф.А.** (Ташкент, Узбекистан)
член-корр. НАН РК, д.м.н., проф. **Алчинбаев М.К.**
(Алматы, Казахстан)
д.м.н., проф. **Аль-Шукри С. Х.** (Санкт-Петербург, Россия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Аляев Ю.Г.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Виелэнд В.Ф.** (Регенсбург, Германия)
академик РАН, д.м.н., проф. **Глыбочко П.В.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Дебрюен Ф.М.** (Нидерланды, Арнем)
д.м.н., проф. **Джавад-Заде С.М.-оглы** (Баку, Азербайджан)
академик РАН, член-корр. РАО, д.м.н., проф. **Каприн А.Д.**
(Москва, Россия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Козлов Р.С.** (Смоленск, Россия)
член-корр. НАН РБ, д.м.н., проф. **Красный С.А.**
(Минск, Белоруссия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Куцев С.И.** (Москва, Россия)
академик РАН, д.м.н., проф. **Лоран О.Б.** (Москва, Россия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф., **Павлов В.Н.** (Уфа, Россия)
д.м.н. проф. **Пессис Д.А.** (Чикаго, США)
д.м.н., проф. **Поппель Х.В.** (Лёвен, Бельгия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Пушкар Д.Ю.** (Москва, Россия)
д.м.н. **Рейблат П.** (Лос-Анджелес, США)
д.м.н., проф. **Строцкий А.В.** (Минск, Белоруссия)
д.м.н., проф. **Тэнке П.** (Будапешт, Венгрия)
д.м.н., проф. **Усупбаев А.Ч.** (Бишкек, Кыргызстан)
проф. **Чаппл К.Р.** (Шеффилд, Великобритания)
д.м.н., проф. **Чхотуа А.Б.** (Тбилиси, Грузия)
д.м.н., доц. **Шапиро О.** (Сиракузы, США)
д.м.н., проф. **Шуляк А.В.** (Киев, Украина)

Адрес редакции: 344022, Россия,
г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Кафедра урологии и репродуктивного
здоровья человека (с курсом детской
урологии-андрологии)
Тел.: +7 (863) 201-44-48
e-mail: urovest@mail.ru

Адрес в сети интернет:
urovest.ru

ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

Свидетельство о регистрации:

Эл №ФС77-53256 от 22.03.2013
Выдано Федеральной службой по
надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Материалы представленных статей
рецензируются согласно требованиям
к публикациям, регламентированным
ВАК.

Технические редакторы:
Богданова Д.П., Соколова А.В.

ISSN 2308-6424

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Вестник урологии»
обязательна.

В статье представлена точка зрения
авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции.

Дизайн, верстка – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
Дата публикации в сети 26.09.2020 г. Зак. 344.

**FOUNDED BY**

Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education «Rostov State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation

V.8 №3 2020**UROVEST.RU****UROLOGY HERALD**

*Scientific and practical
reviewed quarterly
network journal*

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. **Mikhail I. Kogan**
Honored Scientist
of the Russian Federation, MD
(Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

MD, Prof. **Dutov V.V.** (Moscow, Russia)
MD, **Lokshin K.L.** (Moscow, Russia)
MD, Prof. **Minaev S.V.** (Stavropol, Russia)
MD, Ass. Prof. **Elterman L.** (Chicago, USA)

EXECUTIVE SECRETARY

PhD **Il'yash A.V.** (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL STAFF

MD, Prof. Alekseev B.Y. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Kulchavenya E.V. (Novosibirsk, Russia)
MD, Al-Shukri A.S. (St. Petersburg, Russia)	MD, Ass.Prof. Kutikov A. (Philadelphia, USA)
MD, Prof. Batyushin M.M. (Rostov-on-Don, Russia)	MD, Prof. Martov A.G. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Belousov I.I. (Rostov-on-Don, Russia)	MD, Prof. Masilyakova G.N. (Saratov, Russia)
MD, Prof. Bozhedomov V.A. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Medvedev V.L. (Krasnodar, Russia)
PhD, Ass.Prof. Butnaru D.V. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Gamidov S.I. (Moscow, Russia)	MD, Ass. Prof. Naber K.G. (Munich, Germany)
PhD, Ass.Prof. Glukhov V.P. (Rostov-on-Don, Russia)	MD, Prof. Naboka Y.L. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Grigoriev N.A. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Perlin D.V. (Volgograd, Russia)
MD, Prof. Guliev B.G. (Saint-Petersburg, Russia)	MD, Prof. Sizonov V.V. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Djinovic R.P. (Belgrade, Serbia)	MD, Prof. Sinyakova L.A. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Zaytsev A.V. (Moscow, Russia)	MD, Ass. Prof. Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Zorkin S.N. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Ushakova N.D. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Ibischev K.S. (Rostov-on-Don, Russia)	MD, Ass. Prof. Fridman E. (Tel-Aviv, Israel)
MD, Prof. Kasyan G.R. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Heidenreich A. (Cologne, Germany)
MD, Prof. Korneev I.A. (St. Petersburg, Russia)	MD, Ass. Prof. Chibichyan M.B. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Ass.Prof. Kuzmin I.V. (St. Petersburg, Russia)	MD, Prof. Shestopalov A.V. (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

MD, Prof. Akilov F.A. (Tashkent, Uzbekistan)	MD, Prof., Corresponding Member of RAS Kutsev S.I. (Moscow, Russia)
MD, Prof., Corresponding Member of NAS Alchibaev M.K. (Almaty, Kazakhstan)	MD, Prof., Academician of RAS Loran O.B. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Al'-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)	MD, Prof., Corresponding Member of RAS Pavlov V.N. (Ufa, Russia)
MD, Prof., Corresponding Member of RAS Alyaeov Y.G. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Pessis D.A. (Chicago, USA)
MD, Prof. Wieland W.F. (Regensburg, Germany)	MD, Prof. Poppel H.V. (Leuven, Belgium)
MD, Prof., Academician of RAS Glybochko P.V. (Moscow, Russia)	MD, Prof., Corresponding Member of RAS Pushkar' D.Y. (Moscow, Russia)
MD, PhD, Prof. Debruyne F.M. (Arnhem, Netherlands)	MD, Reyblat P. (Los Angeles, USA)
MD, Prof. Dzhavad-Zade S.M.-ogly (Baku, Azerbaijan)	MD, Prof. Strotskiy A.V. (Minsk, Belarus)
MD, Prof., Academician of RAS, Corresponding Member of RAE Kaprin A.D. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Tenke P. (Budapest, Hungary)
MD, Prof., Corresponding Member of RAS Kozlov R.S. (Smolensk, Russia)	MD, Prof. Usupbaev A.C. (Bishkek, Kyrgyzstan)
MD, Prof., Corresponding Member of NAS Krasny S.A. (Minsk Belarus)	MD, Prof. Chotua A.B. (Tbilisi, Georgia)
	MD, Ass. Prof. Shapiro O. (Syracuse, USA)
	MD, Prof. Shulyak A.V. (Kiev, Ukraine)

344022, Russia, Rostov-on-Don,
Nahichevansky street 29
Department of urology and reproductive
of health (with course pediatric urology
and andrology)
Tel.: +7 (863) 201-44-48
e-mail: urovest@mail.ru

Web address: urovest.ru

OPEN ACCESS

Registration certificate:

Эл №ФС77-53256 of 22.03.2013 issued
by the Federal Supervision Agency
for Information Technologies and
Communications (Roscomnadzor)

*The materials of the submitted articles
are reviewed according to the
requirements for publications
regulated by the HAC.*

Technical Editors:

Bogdanova D.P., Sokolova A.V.

ISSN 2308-6424

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

The authors' point of view given in
the articles may not coincide with the
opinion of the editorial board.

Design, layout - printing house
344022, Russia, Rostov-on-Don,
Nahichevansky street 29.
Published online 2020 September 26. Order 344.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н.Р. Акрамов, И.М. Каганцов, В.В. Сизонов, Р.Т. Батрутдинов, В.И. Дубров, Э.И. Хаертдинов*
Новый вариант техники перемещающей уретропластики с нерасчлняющей спонгиопластикой при дистальных формах гипоспадии у детей 5–12
- Е.В. Брижатюк, С.Ю. Шевченко*
Влияние образа жизни больного хроническим простатитом на её качество 13–17
- О.Н. Васильев, В.А. Перепечай, М.И. Коган, А.В. Рыжкин*
Паллиативная цистэктомия. Есть ли место в хирургии рака мочевого пузыря? 18–29
- А.Е. Лубенников, Р.Н. Трушкин, Н.В. Морозов, О.Н. Котенко*
Лапароскопическая билатеральная нефрэктомия в комбинации с минилапаротомией у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и терминальной стадией хронической почечной недостаточности 30–37
- В.В. Митусов, О.В. Воронова, М.И. Коган, З.А. Мирзаев, В.П. Глухов, Б.Г. Амирбеков*
Существует ли целесообразность фармакотерапевтической подготовки слизистой полости рта к аугментационной уретропластике? 38–46
- Ю.Л. Набока, А.К. Алькина, М.И. Коган, И.А. Гудима, Х.С. Ибишев, К.Т. Джалагония, М.Л. Черницкая*
Мониторинг микробиоты мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре 47–57
- А.В. Пирогов, В.В. Сизонов, М.И. Коган*
Сравнительная эффективность и безопасность трансуретральной и везикоскопической хирургии первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей 58–68
- Е.А. Соколов, Е.И. Велиев, Р.А. Велиев*
Базовый уровень эректильной функции и общая выживаемость пациентов после радикальной простатэктомии 69–75
- С.О. Сухих, Р.Р. Бахтыев, Г.Р. Касян, Д.Ю. Пушкарь*
Анализ хирургической практики в лечении недержания мочи у женщин 76–84
- Е.С. Филиппова, И.В. Баженов, А.В. Зырянов*
Влияет ли ботулинотерапия на микробиом мочи больных нейрогенным мочевым пузырём? Результаты метагеномного секвенирования 85–96

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Х.С. Ибишев, Э.А. Мамедов, Г.А. Магомедов*
Иммунологические аспекты мужского бесплодия: обзор литературы 2016–2020 годов 97–102
- С.А. Рева, Н.И. Кудинова, С.В. Лапин, С.Б. Петров*
Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы 103–110
- Д.С. Рогозин*
Мужская фертильность: обзор литературы апреля – июня 2020 года 111–119

ОБМЕН ПРАКТИЧЕСКИМ ОПЫТОМ

- Н.К. Гаджиев, А.В. Васильева, Д.В. Зайцева, Д.С. Горелов, В.А. Гелиг, В.М. Обидняк, М.А. Когай, С.Б. Петров*
Применение краткосрочного психотерапевтического вмешательства для улучшения приверженности терапии пациентов с мочекаменной болезнью 120–133

ЛАЙФХАК ДЛЯ УРОЛОГА

- А.Д. Кочкин*
Интраоперационная нефростомия при лапароскопии 134–137

ORIGINAL ARTICLES

- N.R. Akramov, I.M. Kagantsov, V.V. Sizonov, R.T. Batrutdinov, V.I. Dubrov, E.I. Khaertdinov*
Advancement urethroplasty for distal hypospadias repair without dismembering urethra spongy body and glans penis 5–12
- E.V. Brizhatyuk, S.Yu. Shevchenko*
Influence of the lifestyle of a patient with chronic prostatitis on its quality 13–17
- O.N. Vasilyev, V.A. Perepechay, M.I. Kogan, A.V. Ryzhkin*
Palliative cystectomy. Is there a place in bladder cancer surgery? 18–29
- A.E. Lubennikov, R.N. Trushkin, N.V. Morozov, O.N. Kotenko*
Usage of laparoscopic bilateral nephrectomy in combination with mini-laparotomy in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage chronic renal failure 30–37
- V.V. Mitusov, O.V. Voronova, M.I. Kogan, Z.A. Mirzaev, V.P. Glukhov, B.G. Amirbekov*
Is there a feasibility of pharmacotherapeutic preparation of the oral mucosa for augmentation urethroplasty? 38–46
- Yu.L. Naboka, A.K. Alkina, M.I. Kogan, I.A. Gudima, Kh.S. Ibishev, K.T. Jalagoniya, M.L. Chernitskaya*
Monitoring of urinary microbiota and of uropathogens' antibiotic resistance in one urological hospital 47–57
- A.V. Pirogov, V.V. Sizonov, M.I. Kogan*
Comparative analysis of efficacy and safety of transurethral and vesicoscopic surgery of primary vesicoureteral reflux in children 58–68
- E.A. Sokolov, E.I. Veliev, R.A. Veliev*
Baseline erectile function and overall survival after radical prostatectomy 69–75
- S.O. Sukhikh, R.R. Bakhtyev, G.R. Kasyan, D.Y. Pushkar*
Overview of surgical practice in the treatment of urine incontinence 76–84
- E.S. Philippova, I.V. Bazhenov, A.V. Zyrianov*
Does botulinum therapy affect the urine microbiome of patients with neurogenic bladder? Metagenomic sequencing results 85–96

REVIEW ARTICLES

- Kh.S. Ibishev, E.A. Mamedov, G.A. Magomedov*
The immunological aspects of male infertility: 2016 – 2020 literature review 97–102
- S.A. Reva, N.I. Kudinova, S.V. Lapin, S.B. Petrov*
Genetic research as a method for assessing susceptibility to prostate cancer 103–110
- D.S. Rogozin*
Male fertility: review of the publications of April – June 2020 111–119

EXCHANGE OF PRACTICAL EXPERIENCE

- N.K. Gadjiev, A.V. Vasilyeva, D.V. Zaytseva, D.S. Gorelov, V.A. Gelig, V.M. Obidnyak, M.A. Kogai, S.B. Petrov*
The implementation of the brief psychotherapeutic intervention to improve adherence to therapy in patients with urolithiasis 120–133

LIFE HACKS FOR UROLOGIST

- A.D. Kochkin*
Intraoperative nephrostomy during laparoscopic procedures 134–137



Новый вариант техники перемещающей уретропластики с нерасчленяющей спонгиопластикой при дистальных формах гипоспадии у детей

Наиль Р. Акрамов^{1,2}, Илья М. Каганцов³, Владимир В. Сизонов⁴, Руслан Т. Батрутдинов⁵,
Виталий И. Дубров⁶, Эльмир И. Хаертдинов^{2,7}

¹ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»
420064, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерева, д. 49

³ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина»
167001, Россия, г. Сыктывкар, пр-т. Октябрьский, д. 55

⁴ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14

⁵СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины»
199053, Россия, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 2-линия, д. 47

⁶УЗ «2-я городская детская клиническая больница»
220020, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Нарочанская, д. 17

⁷ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения
Республики Татарстан»
420138, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Введение. Гипоспадия одна из частых урологических патологий у мальчиков требующая хирургической коррекции. На сегодняшний день в литературе описано более 300 различных методик коррекции гипоспадии, что свидетельствует о том, что ни один из способов не является идеальным и не существует стандартов лечения, удовлетворяющих большинство детских хирургов и урологов. В последние десятилетия дистензионные методы лечения гипоспадии, не пользовались особой популярностью. Одним из факторов ограничивающих распространение метода является относительно высокая частота формирования меатостеноза в послеоперационном периоде. Нам представляется актуальной разработка модификаций хирургической техники перемещающей уретропластики направленных на снижение частоты формирования меатостеноза после операции.

Цель исследования. Оценить опыт применения перемещающей уретропластики при лечении дистальных форм гипоспадии.

Материалы и методы. Мы представляем модифицированный метод коррекции дистальных форм гипоспадии — перемещающая уретропластика с нерасчленяющей спонгиопластикой. Предлагаемый способ позволяет сформировать меатус в физиологическом положении без уретрального шва, с восстановлением целостности спонгиозного тела, без его отсечения при мобилизации в дистальном отделе. Стандартная методика С.А. Векс была использована у 44 пациентов — I группа. По авторской методике в период с 2016 по 2018 год прооперировано 60 мальчиков — II группа. Послеоперационное наблюдение составляло 6 – 36 месяцев. Все пациенты были оценены с точки зрения косметических результатов, частоты формирования послеоперационных осложнений.

Результаты. В работе продемонстрирована высокая эффективность предложенного способа уретропластики. Отмечено снижение количества послеоперационных осложнений по сравнению с классической методикой перемещающей уретропластики. Случаи, потребовавшие повторных операций, составили 5%. Полученные косметические результаты после перемещающей уретропластики в обеих группах оказались идентичными и оценены родителями и оперирующим хирургом как хорошие.

Выводы. Перемещающую уретропластику при дистальной гипоспадии целесообразно применять при не протяженной дисплазии уретры проксимальнее меатуса и диастазе между меатусом и его физиологическим положением, не превышающем 1 см. Перемещающая уретропластика с нерасчленяющей спонгиопластикой обеспечивает низкую частоту формирования меатостеноза в послеоперационном периоде по сравнению с классической техникой Векс.

Ключевые слова: гипоспадия; дети; перемещающая уретропластика; спонгиопластика

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.06.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Вклад авторов: Наиль Р. Акрамов – разработка дизайна исследования, разработка и внедрение модифицированного способа перемещающей уретропластики, лечение пациентов, анализ и интерпретация клинического материала, написание и редактирование текста рукописи; Илья М. Каганцов – анализ клинического материала, редактирование статистического анализа, научное редактирование рукописи; Владимир В. Сизонов – лечение пациентов, анализ клинического материала, научное редактирование и утверждение окончательной версии рукописи; Руслан Т. Батрутдинов – анализ клинического материала, научное редактирование окончательной версии рукописи; Виталий И. Дубров – лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи; Эльмир И. Хаертдинов – лечение пациентов, сбор и анализ клинического материала, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Автор для связи: Наиль Рамирович Акрамов; тел.: +7 (917) 253-77-20; e-mail: aknail@rambler.ru

Для цитирования: Акрамов Н.Р., Каганцов И.М., Сизонов В.В., Батрутдинов Р.Т., Дубров В.И., Хаертдинов Э.И. Новый вариант техники перемещающей уретропластики с нерасчленяющей спонгиопластикой при дистальных формах гипоспадии у детей. *Вестник урологии*. 2020;8(3):5-12. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-5-12>

Advancement urethroplasty for distal hypospadias repair without dismembering urethra spongy body and glans penis

Nail R. Akramov^{1,2}, Ilya M. Kagantsov³, Vladimir V. Sizonov⁴, Ruslan T. Batrutdinov⁵,
Vitaly I. Dubrov⁶, Elmir I. Khaertdinov^{2,7}

¹Tatarstan Republican Clinical Hospital

420064, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, 138 Orenburg tract St.

²Kazan State Medical University

420012, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, 49 Butlerova St.

³Pitirim Sorokin Syktyvkar State University

167001, Russian Federation, Komi Republic, Syktyvkar, 55 Oktyabrsky Ave.

⁴Rostov-on-Don Regional Children's Clinical Hospital

344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 14 339th Strelkovoii divizii St.

⁵St. Mary Magdalene Children's City Hospital No. 2

199053, Russian Federation, St. Petersburg, Vasilevsky Island, 47 2-Ln.

⁶2nd City Children's Clinical Hospital

220020, Republic of Belarus, Minsk, 17 Narochanskaya St.

⁷Tatarstan Republican Children's Clinical Hospital

420138, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, 140 Orenburg tract St.

Introduction. Hypospadias is one of the most common urological pathology in boys requiring surgical correction. Currently, the literature describes more than 300 different techniques for correcting hypospadias. This indicates a lack of ideal methods and standards of treatment that satisfy most pediatric surgeons and urologists. The distension methods of treatment for hypospadias have not been extremely demand in recent decades. The relatively high frequency of the meatostenosis formation in the postoperative period is one of the factors limiting the spread of the method. We suppose that the development of modifications of the surgical technique for relocating urethroplasty aimed at reducing the incidence of postoperative meatostenosis is an urgent area.

Purpose of the study. To evaluate the experience of using advancement urethroplasty in the treatment of hypospadias distal forms.

Materials and methods. We present a modified method for correction of hypospadias distal forms — advancement urethroplasty without dismembering urethral spongy body and glans penis. The proposed method allows you to form a meatus in a physiological position without a urethral suture, with the restoration of the integrity of the spongy body, without it cutting off during mobilization in the distal section. The standard C.A. Beck technique was used for treatment in 44 patients — group I. According to the author's method, 60 boys were operated on in the period from 2016 to 2018 — group II. Postoperative follow-up period lasted 6 – 36 months. All patients were evaluated in terms of cosmetic results and the incidence of postoperative complications.

Results. The high efficiency of the proposed urethroplasty technique was shown. There was a decrease in the number of postoperative complications compared to the classical method of advancement urethroplasty. Reoperations were required in 5% of cases. The cosmetic results obtained after moving urethroplasty in both groups were identical and were assessed by parents and the operating surgeon as excellent.

Conclusions. It is advisable to use moving urethroplasty in case of distal hypospadias with not prolonged urethral dysplasia proximal to the meatus and diastasis between the meatus and its physiological position not exceeding 1 cm. Relocating urethroplasty with non-dissecting spongioplasty provides a lower incidence of meatostenosis in the postoperative period compared to the classical Beck technique.

Key words: hypospadias; children; advancement urethroplasty; spongioplasty

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Contribution of authors: Nail R. Akramov – research design development, development and implementation of a modified method of moving urethroplasty treatment of patients, analysis and interpretation of clinical material, writing and editing the text of the manuscript; Ilya M. Kagantsov – analysis of clinical material, statistical analysis, scientific editing of the manuscript; Vladimir V. Sizonov – treatment of patients, analysis of clinical material, scientific editing and approval of the final version of the manuscript; Ruslan T. Batrutdinov – analysis of clinical material, scientific editing of the final version of the manuscript; Vitaly I. Dubrov – treatment of patients, review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article; Elmir I. Khaertdinov – treatment of patients, collection, analysis and interpretation of clinical material, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Received: 10.06.2020. **Accepted:** 14.07.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Nail R. Akramov; tel.: +7 (917) 253-77-20; e-mail: aknail@rambler.ru

For citation: Akramov N.R., Kagantsov I.M., Sizonov V.V., Batrutdinov R.T., Dubrov V.I., Khaertdinov E.I. Advancement urethroplasty for distal hypospadias repair without dismembering urethra spongy body and glans penis. *Urology Herald*. 2020;8(3):5-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-5-12>

Введение

Гипоспадия одна из частых урологических аномалий у мальчиков требующая хирургической коррекции и встречается по данным современной литературы у 1:125 – 1:300 новорождённых [1–3]. На долю дистальных форм (головчатая, венечная и дистально-стволовая) приходится 65 – 70% всех форм гипоспадии [4]. В настоящее время известны более 300 методик хирургического лечения гипоспадии [5, 6], однако использование этих пластических операций не позволяет гарантированно избежать формирования свищей уретры, расхождения шва уретры и меатального стеноза, что определяет продолжение поисков оптимального способа коррекции.

Впервые дистензионная методика уретропластики без формирования неоуретры была предложена С.А. Веck в 1898 году [7]. Суть методики сводилась к отделению дистальной части уретры от кавернозных тел, мобилизации краев головки полового члена, перемещению уретры без натяжения в физиологическое положение и сшивание над ней тканей головки. В дальнейшем в 1981 году S.A. Koff модифицировал методику и использовал её у 21 пациента с отличным результатом, что придало методике новый импульс к применению [8]. В современной литературе имеются единичные сообщения о применении перемещающей уретретропластики [9–13].

Цель исследования: оценить опыт применения перемещающей уретропластики при лечении дистальных форм гипоспадии.

Материалы и методы

У всех пациентов аномалия была выявлена при проведении профилактических осмотров детей или при их обращении на амбулаторном приёме детского хирурга, педиатра, детского уролога-андролога, детского эндокринолога.

Дизайн исследования: открытое многоцентровое простое случай-контролируемое проспективное клиническое исследование.

Критерием отбора пациентов для выполнения перемещающей уретропластики являлись: гипоспадия дистальная, при которой диастаз между меатусом и физиологическим местом положения наружного отверстия уретры составлял не более 1 см и при этом отсутствовало искривление полового члена.

Все пациенты были разделены на две группы: I группа — группа сравнения, включающая в себя 44 мальчика, прооперированных с использованием методики перемещающей уретропластики в модификации С.А. Веck в период с 2015 по 2018 год. Среди них головчатых форм — 6 (13,6%), венечных — 19 (43,2%), дистальных стволовых — 19 (43,2%). Средний возраст мальчиков составил 49,8 месяцев.

II группа — исследуемая группа, в состав которой вошли 60 пациентов, прооперированных с использованием предложенной нами перемещающей уретропластики с нерасчленяющей спонгиопластикой за период с 2016 по 2018 год [14]. Среди них головчатых форм — 7 (11,7%), венечных — 31 (51,7%), дистальных стволовых —

22 (36,6%). Средний возраст мальчиков составил 46,8 месяцев.

Классическую методику перемещающей уретропластики осуществляли следующим образом. Выполняли разрез вокруг меатуса, продлевали его по средней линии по головке полового члена, проксимально по срединному шву вентральной поверхности и циркулярный разрез кожи ниже венечной борозды. Дистальную часть уретры вместе с меатусом отделяли от кавернозных тел. Мобилизованную уретру перемещали выше и укладывали без натяжения между краями головки полового члена. Формировали наружное отверстие уретры в физиологическом положении путем фиксации краев мобилизованной уретры к головке полового члена узловыми атравматическими швами. Головку полового члена сводили над перемещенной дистальной уретрой. Послеоперационную рану ушивали с использованием узловых атравматических швов. В мочевого пузырь устанавливали уретральный катетер и накладывали циркулярную давящую повязку на половой член.

Модифицированный способ перемещающей уретропластики с нерасчленяющей спонгиопластикой осуществляли следующим образом. На половом члене производили разметку будущих разрезов (рис. 1).



Рисунок 1. Разметка линий разрезов
Figure 1. Marking cut lines

Выполняли циркулярный разрез кожи проксимальнее венечной борозды на 4 – 6 мм и окаймляющий разрез вокруг наружного отверстия уретры с захватом кожи полового члена 1 – 2 мм. Производили мобилизацию кожи полового члена до его основания. Проводили иссечение тяжей полового члена при его искривлении. Уретру со спонгиозным телом отделяли от кавернозных тел в зависимости от диастаза дистопированного меатуса уретры и его физиологического положения на протяжении 20 – 50 мм без отсечения рас-

щепленного дистального отдела спонгиозного тела от головчатой части уретры (рис. 2).

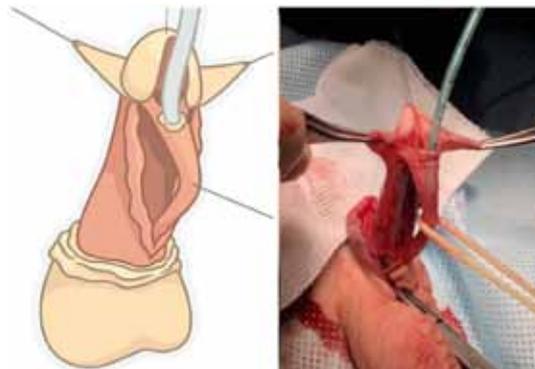


Рисунок 2. Мобилизация кожи полового члена до его основания. Отделение уретры от кавернозных тел с сохранением ножек спонгиозного тела
Figure 2. Degloving of the penis. Separation of the urethra from the cavernous bodies with the preserving the integrity of the spongy body

Протяжённость мобилизации дистальной уретры от кавернозных тел, зависела от диастаза между дистопированным меатусом и его физиологического положения. На каждые 2 мм диастаза выполняли отделение дистальной части уретры на 1 см. Мобилизованную уретру перемещали и формировали наружное отверстие уретры в физиологическом положении на головке полового члена (рис. 3).

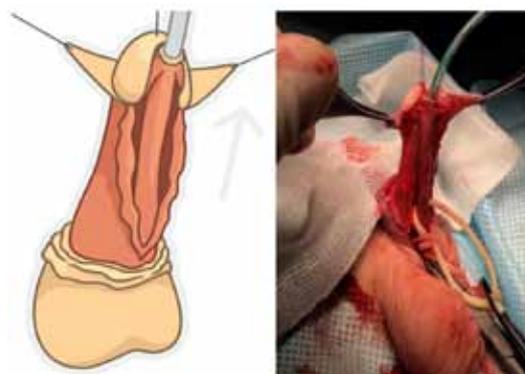


Рисунок 3. Перемещение и фиксация уретры в физиологическом положении
Figure 3. Relocating and fixing the urethra in a physiological position

Расщепленную дистальную часть спонгиозного тела сводили над уретрой и восстанавливали ее анатомию. Перемещенную уретру фиксировали к кавернозным телам с двух сторон узловыми швами с шагом 1 см (рис. 4).

Проводили пластику головки полового члена, сопоставляя края над перемещенной дистальной уретрой. Стволовую часть уретры укрывали *tunica dartos*, восстанавливая таким образом нормальную анатомию полового члена (рис. 5).

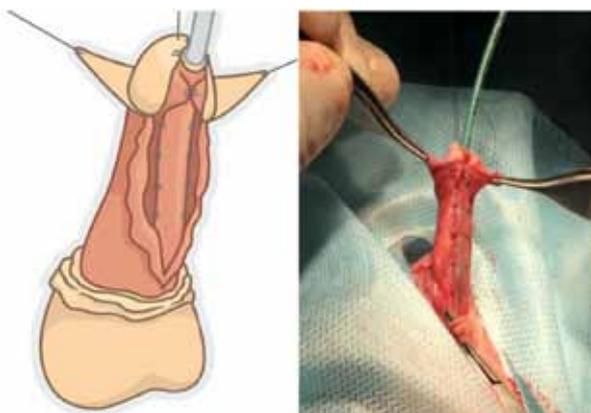


Рисунок 4. Спонгиопластика. Фиксация уретры к кавернозным телам

Figure 4. Spongioplasty. Fixing the urethra to the cavernous bodies

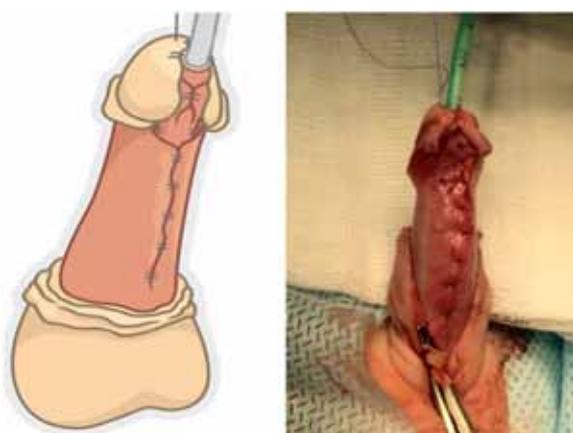


Рисунок 5. Пластика головки полового члена и укрывание уретры

Figure 5. The plastic reconstruction of the penis glans and hiding of the urethra

Выполняли пластику кожи полового члена и послойно ушивали послеоперационную рану с формированием узловых атравматических швов (рис. 6).

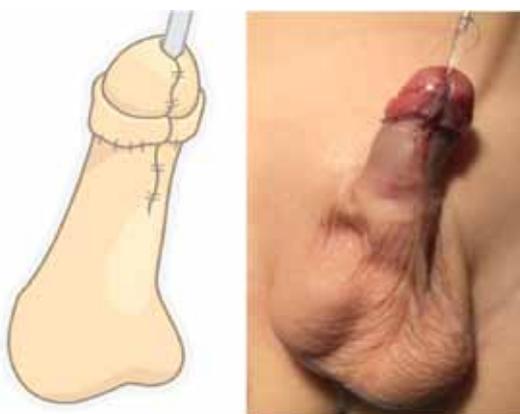


Рисунок 6. Ушивание послеоперационной раны

Figure 6. Suturing of the postoperative wound

В мочевого пузырь устанавливали уретральный катетер. Послеоперационную рану закрывали асептической циркулярной повязкой с фиксацией эластичным бинтом. В 26 случаях вместо циркулярной повязки послеоперационную рану покрывали акрилатным клеем Histoacryl.

В качестве описательной статистики для количественных показателей использовали средние значения и стандартное отклонение, для качественных – проценты. Статистический анализ количественных показателей производили с использованием критерия Манна-Уитни, при сравнении качественных показателей использовали точный тест Фишера и критерия Пирсона (χ^2). Статистическую обработку результатов выполняли в STATISTICA 12 (StatSoft, Inc, USA).

Результаты

Послеоперационное наблюдение составило 6 – 36 месяцев. Все пациенты были оценены с точки зрения косметических результатов, ранних и поздних послеоперационных осложнений.

На первом этапе статистического анализа произведено сравнение групп на предмет сопоставимости по частоте встречаемости различных форм гипоспадии (критерий χ^2 для произвольных таблиц) и возрасту пациентов (критерий Манна-Уитни). В результате произведенного анализа статистически значимых отличий по формам гипоспадии и возрасту не выявлено, значения p составили 0,69 и 0,18 соответственно.

У мальчиков I группы отмечены следующие осложнения: в семи случаях развился меатостеноз (15,91%) и в одном случае — свищ уретры (2,27%). Среди пациентов II группы из осложнений, потребовавших хирургического лечения, отмечались два случая меатального стеноза уретры (3,33%) и один случай свища уретры (1,67%) (табл.).

Общее количество осложнений в I группе составило 18,2%, во II группе — 5% ($p = 0,034$). Нами установлено, что количество меатостенозов во II группе было в 5 раз меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,029$). Анализ количества свищей уретры в обеих группах продемонстрировал отсутствие различий в частоте их формирования ($p = 0,67$).

Косметические результаты после перемещающей уретропластики в обеих группах оказались идентичными и оценены родителями и оперирующим хирургом как хорошие. Учитывая субъективность оценки данного критерия, мы не проводили статистическую оценку косметических результатов.

Таблица. Результаты хирургического лечения
Table. Results of surgical treatment

Группы Group	Без осложнений Unremarkable		Осложнения Complication			
			Меатостеноз Meatostenosis		Свищ уретры Urethral fistula	
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
I группа Group I	36	81,9	7	15,9	1	2,3
II группа Group II	57	95,0	2	3,3	1	1,7
Всего, р Total, p	0,034		0,029		0,670	

Обсуждение

Удобная в своём исполнении методика перемещающей уретропластики в модификации С.А. Векс имеет, с нашей точки зрения, некоторые недостатки. Во-первых, при выделении уретры она полностью отделяется от питающей площадки, что увеличивает риск ишемии дистальной части отделенной уретры, что создает предпосылки для формирования меатостеноза в послеоперационном периоде. Во-вторых, дисплазированная дистальная часть уретры отделенная от спонгиозного тела головки полового члена, не полностью укрывается спонгиозным телом уретры, что увеличивает риск развития свища уретры. В-третьих, при отделении расщепленной части спонгиозного тела уретры от головки в части случаев возникает кровотечение, которое требует коагуляции, что несомненно может ухудшать кровоснабжение перемещаемых тканей. Все перечисленное демонстрирует причины формирования ишемии дистальной части мобилизованной для перемещения уретры при выполнении классического варианта операции Векс, которая создаёт предпосылки для формирования меатостеноза. Данное утверждение подтверждается публикациями об опыте применения техники Векс, в которых сообщается о частоте меатостенозов достигающей 19,2% [15].

Разработанная нами модификация снижает риск ишемии дистальной уретры после её мобилизации, что достоверно снижает частоту формирования меатостеноза. Опыт убеждает, что важной составляющей успеха является отсутствие протяжённой дисплазии дистальной части уретры. Операция не может быть выполнена, если расстояние от верхушки головки до меатуса превышает 1 см. При большем диастазе перемещение уретры может привести к вторичному искривлению полового члена либо вследствие натяжения может стать причиной расхождения краёв головки и смещения меатуса на прежнее место.

Заключение

Перемещающую уретропластику при дистальной гипоспадии целесообразно применять при непротяженной дисплазии уретры проксимальнее меатуса и диастазе между меатусом и его физиологическим положением, не превышающем 1 см. Перемещающая уретропластика с нерасчленяющей спонгиопластикой обеспечивает низкую частоту формирования меатостеноза в послеоперационном периоде по сравнению с классической технологией Векс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol.* 1994;151(2):464–465. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34991-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34991-1)
2. *Урология. Национальное руководство.* Под ред. Лопаткина Н.А. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2009: 307–340. ISBN 978-5-9704-0983-1
3. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. *Детская хирургия.* С-Пб.: Пит – Тал; 1999. ISBN 5-90131-10-30

REFERENCES

1. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol.* 1994;151(2):464–465. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34991-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34991-1)
2. Lopatkin N.A. eds. *Urology. National guide.* Moscow: GEOTAR–Media; 2009. (in Russ.).
3. Ashkraft K.U., Holder T.M. *Pediatric surgery.* Saint-Petersburg: Pit – Tal; 1999: (in Russ.). ISBN 5-90131-10-30

4. Canon S, Mosley B, Chipollini J, Purifoy JA, Hobbs C. Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity. *J Urol.* 2012;188(6):2362–2366. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.007>
5. Altarac S, Papeš D, Bracka A. Two-stage hypospadias repair with inner preputial layer Wolfe graft (Aivar Bracka repair). *BJU Int.* 2012;110(3):460–473. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11304.x>
6. Дубров В.И. Методы хирургического лечения гипоспадии у мальчиков *Здравоохранение.* 2011;2:55–58. eLIBRARY ID: 20397542
7. Beck CA. A new operation for balanic hypospadias. *N Y Med. J.* 1898;67:147.
8. Koff SA. Mobilization of the urethra in the surgical treatment of hypospadias. *J Urol.* 1981;125(3):394–397. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55048-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55048-x)
9. Awad MM, Tolba AM, Saad KM, Zaghlol MR, Rozigque AE, Gharib O, Khalil SA. What is the best choice for repair of distal penile hypospadias: The tubularized incised plate urethroplasty or anterior urethral advancement technique? *Indian J of Plastic Surgery.* 2007;40:182–188. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.37765>
10. Alkan M, Oguzkurt P, Ezer SS, Ince E, Hicsonmez A. Evaluation of the results of eccentric circummeatal-based flap with combined limited urethral mobilization technique for distal hypospadias repair. *J Pediatr Urol.* 2008;4(3):206–209. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2007.11.008>
11. Da Silva EA, Sampaio FJ. Urethral extensibility applied to reconstructive surgery. *J Urol.* 2002;167(5):2042–2045. <https://doi.org/10.1097/00005392-200205000-00022>
12. Hammouda HM, Hassan YS, Abdelateef AM, Elgammal MA. New concept in urethral advancement for anterior hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2008;4(4):286–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.01.208>
13. Каганцов И.М., Акрамов Н.Р. Применение измененной тактики хирургического лечения гипоспадии *Практическая медицина.* 2014;9(85):155–159. eLIBRARY ID: 22597091
14. Патент РФ на изобретение №2684319C2/05.04.2019. Бюл. №10. Акрамов Н.Р., Шавалиев Р.Ф., Филатов В.С. Закиров А.К., Хаертдинов Э.И. Способ перемещающей уретропластики с нерасчленяющей спонгиозной пластикой Доступно по: <https://patent.ru/patent/RU2684319C2> Ссылка активна на 06.06.2020.
15. Mouriquand P, Mure PY, Zeidan S, Gelas T. Management of failed hypospadias repairs. In: Azmy AF, Hadidi A, eds. *Hypospadias Surgery: An illustrated guide.* Berlin: Springer-Verlag; 2003:305–309. https://doi.org/10.1007/978-3-662-07841-9_43
4. Canon S, Mosley B, Chipollini J, Purifoy JA, Hobbs C. Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity. *J Urol.* 2012;188(6):2362–2366. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.007>
5. Altarac S, Papeš D, Bracka A. Two-stage hypospadias repair with inner preputial layer Wolfe graft (Aivar Bracka repair). *BJU Int.* 2012;110(3):460–473. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11304.x>
6. Dubrov V.I. Techniques of surgical treatment for hypospadias in boys. *Zdravoohranenie.* 2011;2:55–58. (in Russ.). eLIBRARY ID: 20397542
7. Beck CA. A new operation for balanic hypospadias. *N Y Med. J.* 1898;67:147.
8. Koff SA. Mobilization of the urethra in the surgical treatment of hypospadias. *J Urol.* 1981;125(3):394–397. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55048-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55048-x)
9. Awad MM, Tolba AM, Saad KM, Zaghlol MR, Rozigque AE, Gharib O, Khalil SA. What is the best choice for repair of distal penile hypospadias: The tubularized incised plate urethroplasty or anterior urethral advancement technique? *Indian J of Plastic Surgery.* 2007;40:182–188. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.37765>
10. Alkan M, Oguzkurt P, Ezer SS, Ince E, Hicsonmez A. Evaluation of the results of eccentric circummeatal-based flap with combined limited urethral mobilization technique for distal hypospadias repair. *J Pediatr Urol.* 2008;4(3):206–209. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2007.11.008>
11. Da Silva EA, Sampaio FJ. Urethral extensibility applied to reconstructive surgery. *J Urol.* 2002;167(5):2042–2045. <https://doi.org/10.1097/00005392-200205000-00022>
12. Hammouda HM, Hassan YS, Abdelateef AM, Elgammal MA. New concept in urethral advancement for anterior hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2008;4(4):286–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.01.208>
13. Kagancov IM, Akramov NR. Implementing the altered tactics of hypospadias surgery. *Prakticheskaja medicina.* 2014;9(85):155–159. (in Russ.). eLIBRARY ID: 22597091
14. Patent RF na izobretenie №2684319C2/05.04.2019. Bjul. №10. Akramov N.R., Shavaliyev R.F., Filatov V. S., Zakirov A.K., Khaertdinov E.I. Sposob peremeshhajushhej uretroplastiki s nerashchlenjajushhej spongioplastikoj (in Russ) Available at: <https://patent.ru/patent/RU2684319C2> Accessed December 06, 2020.
15. Mouriquand P, Mure PY, Zeidan S, Gelas T. Management of failed hypospadias repairs. In: Azmy AF, Hadidi A, eds. *Hypospadias Surgery: An illustrated guide.* Berlin: Springer-Verlag; 2003:305–309. https://doi.org/10.1007/978-3-662-07841-9_43

Сведения об авторах

Наиль Рамилович Акрамов – д.м.н., профессор; профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; главный научный сотрудник ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»

г. Казань, Россия

ORCID iD 0000-0001-6076-0181

e-mail: aknail@rambler.ru

Илья Маркович Каганцов – д.м.н., доцент; профессор кафедры хирургии ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина»; заведующий отделением урологии ГУ РДКБ

г. Сыктывкар, Россия

ORCID iD 0000-0002-3957-1615

e-mail: ilkagan@rambler.ru

Information about the authors

Nail R. Akramov – M.D., Dr. Sc. (M), Full Prof.; Chief-Researcher, Tatarstan Republican Clinical Hospital; Prof., Dept. of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University ORCID iD 0000-0001-6076-0181

e-mail: aknail@rambler.ru

Ilya M. Kagantsov – M.D., Dr. Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept of Surgical Diseases, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University; Head, Urological Division, Syktyvkar Republican Children's Clinical Hospital

ORCID iD 0000-0002-3957-1615

e-mail: ilkagan@rambler.ru

Vladimir V. Sizonov – M.D., Dr. Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health

Владимир Валентинович Сизонов – д.м.н., доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; заведующий детским уроандрологическим отделением ГБУ РО «ОКДБ» г. Ростов-на-Дону, Россия

ORCID iD 0000-0001-9145-8671

e-mail: vsizonov@mail.ru

Руслан Тагирович Батрутдинов – к.м.н.; детский уролог урологического отделения ГБУЗ «ДГБ №2 Святой Марии Магдалины»

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0002-7690-2268

e-mail: batrutdinov@mail.ru

Виталий Игоревич Дубров – к.м.н.; заведующий отделением урологии 2-й ГКБ

г. Минск, Республика Беларусь

ORCID iD 0000-0001-9191-5537

e-mail: dubroff2000@mail.ru

Эльмир Ильшатович Хаертдинов – аспирант кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; детский хирург ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ»

г. Казань, Россия

ORCID iD 0000-0001-8776-0325

e-mail: khelmir@yandex.ru

(with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Head, Pediatric Urology and Andrology Division, Rostov-on-Don Regional Children's Clinical Hospital
ORCID iD 0000-0001-9145-8671

e-mail: vsizonov@mail.ru

Ruslan T. Batrutdinov – M.D., Cand. Sc.(M); Pediatric Urologist, Urology Division, St. Mary Magdalene Children's City Hospital No.2

ORCID iD 0000-0002-7690-2268

e-mail: batrutdinov@mail.ru

Vitaliy I. Dubrov – M.D., Cand.Sc. (M); Head, Urology Division, 2nd City Children Clinical Hospital

ORCID iD 0000-0001-9191-5537

e-mail: dubroff2000@mail.ru

Elmir I. Khaertdinov – M.D.; Postgraduate, Dept. of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; Pediatric Surgeon, Tatarstan Republican Children's Clinical Hospital

ORCID iD 0000-0001-8776-0325

e-mail: khelmir@yandex.ru



Advancement urethroplasty for distal hypospadias repair without dismembering urethra spongy body and glans penis

Nail R. Akramov^{1,2}, Ilya M. Kagantsov³, Vladimir V. Sizonov⁴, Ruslan T. Batrutdinov⁵, Vitaly I. Dubrov⁶, Elmir I. Khaertdinov^{2,7}

¹Tatarstan Republican Clinical Hospital
420064, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, 138 Orenburg tract St.

²Kazan State Medical University
420012, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, 49 Butlerova St.

³Pitirim Sorokin Syktyvkar State University
167001, Russian Federation, Komi Republic, Syktyvkar, 55 Oktyabrsky Ave.

⁴Rostov-on-Don Regional Children's Clinical Hospital
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 14 339th Strelkovoii divizii St.

⁵St. Mary Magdalene Children's City Hospital No. 2
199053, Russian Federation, St. Petersburg, Vasilevsky Island, 47 2-Ln.

⁶2nd City Children's Clinical Hospital
220020, Republic of Belarus, Minsk, 17 Narochanskaya St.

⁷Tatarstan Republican Children's Clinical Hospital
420138, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, 140 Orenburg tract St.

Introduction. Hypospadias is one of the most common urological pathology in boys requiring surgical correction. Currently, the literature describes more than 300 different techniques for correcting hypospadias. This indicates a lack of ideal methods and standards of treatment that satisfy most pediatric surgeons and urologists. The distension methods of treatment for hypospadias have not been extremely demand in recent decades. The relatively high frequency of the meatostenosis formation in the postoperative period is one of the factors limiting the spread of the method. We suppose that the development of modifications of the surgical technique for relocating urethroplasty aimed at reducing the incidence of postoperative meatostenosis is an urgent area.

Purpose of the study. To evaluate the experience of using advancement urethroplasty in the treatment of hypospadias distal forms.

Materials and methods. We present a modified method for correction of hypospadias distal forms — advancement urethroplasty without dismembering urethral spongy body and glans penis. The proposed method allows you to form a meatus in a physiological position without a urethral suture, with the restoration of the integrity of the spongy body, without it cutting off during mobilization in the distal section. The standard C.A. Beck technique was used for treatment in 44 patients — group I. According to the author's method, 60 boys were operated on in the period from 2016 to 2018 — group II. Postoperative follow-up period lasted 6 – 36 months. All patients were evaluated in terms of cosmetic results and the incidence of postoperative complications.

Results. The high efficiency of the proposed urethroplasty technique was shown. There was a decrease in the number of postoperative complications compared to the classical method of advancement urethroplasty. Reoperations were required in 5% of cases. The cosmetic results obtained after moving urethroplasty in both groups were identical and were assessed by parents and the operating surgeon as excellent.

Conclusions. It is advisable to use moving urethroplasty in case of distal hypospadias with not prolonged urethral dysplasia proximal to the meatus and diastasis between the meatus and its physiological position not exceeding 1 cm. Relocating urethroplasty with non-dissecting spongioplasty provides a lower incidence of meatostenosis in the postoperative period compared to the classical Beck technique.

Key words: hypospadias; children; advancement urethroplasty; spongioplasty

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Contribution of authors: Nail R. Akramov – research design development, development and implementation of a modified method of moving urethroplasty treatment of patients, analysis and interpretation of clinical material, writing and editing the text of the

manuscript; Ilya M. Kagantsov – analysis of clinical material, statistical analysis, scientific editing of the manuscript; Vladimir V. Sizonov – treatment of patients, analysis of clinical material, scientific editing and approval of the final version of the manuscript; Ruslan T. Batrutdinov – analysis of clinical material, scientific editing of the final version of the manuscript; Vitaly I. Dubrov – treatment of patients, review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article; Elmir I. Khaertdinov – treatment of patients, collection, analysis and interpretation of clinical material, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Received: 10.06.2020. **Accepted:** 14.07.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Nail R. Akramov; tel.: +7 (917) 253-77-20; e-mail: aknail@rambler.ru

For citation: Akramov N.R., Kagantsov I.M., Sizonov V.V., Batrutdinov R.T., Dubrov V.I., Khaertdinov E.I. Advancement urethroplasty for distal hypospadias repair without dismembering urethra spongy body and glans penis. *Urology Herald*. 2020;8(3):5-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-5-12>

Новый вариант техники перемещающей уретропластики с нерасчленяющей спонгиопластикой при дистальных формах гипоспадии у детей

Наиль Р. Акрамов^{1,2}, Илья М. Каганцов³, Владимир В. Сизонов⁴, Руслан Т. Батрутдинов⁵, Виталий И. Дубров⁶, Эльмир И. Хаертдинов^{2,7}

¹ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»
420064, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

³ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина»
167001, Россия, г. Сыктывкар, пр-т. Октябрьский, д. 55

⁴ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14

⁵СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины»
199053, Россия, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 2-линия, д. 47

⁶УЗ «2-я городская детская клиническая больница»
220020, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Нарочанская, д. 17

⁷ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»
420138, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Введение. Гипоспадия одна из частых урологических патологий у мальчиков требующая хирургической коррекции. На сегодняшний день в литературе описано более 300 различных методик коррекции гипоспадии, что свидетельствует о том, что ни один из способов не является идеальным и не существует стандартов лечения, удовлетворяющих большинство детских хирургов и урологов. В последние десятилетия дистензионные методы лечения гипоспадии, не пользовались особой популярностью. Одним из факторов ограничивающих распространение метода является относительно высокая частота формирования меатостеноза в послеоперационном периоде. Нам представляется актуальной разработка модификаций хирургической техники перемещающей уретропластики направленных на снижение частоты формирования меатостеноза после операции.

Цель исследования. Оценить опыт применения перемещающей уретропластики при лечении дистальных форм гипоспадии.

Материалы и методы. Мы представляем модифицированный метод коррекции дистальных форм гипоспадии — перемещающая уретропластика с нерасчленяющей спонгиопластикой. Предлагаемый способ позволяет сформировать меатус в физиологическом положении без уретрального шва, с восстановлением целостности спонгиозного тела, без его отсечения при мобилизации в дистальном отделе. Стандартная методика С.А. Векс была использована у 44 пациентов — I группа. По авторской методике в период с 2016 по 2018 год прооперировано 60 мальчиков — II группа. Послеоперационное наблюдение составляло 6 – 36 месяцев. Все пациенты были оценены с точки зрения косметических результатов, частоты формирования послеоперационных осложнений.

Результаты. В работе продемонстрирована высокая эффективность предложенного способа уретропластики. Отмечено снижение количества послеоперационных осложнений по сравнению с классической методикой перемещающей уретропластики. Случаи, потребовавшие повторных операций, составили 5%. Полученные косметические результаты после перемещающей уретропластики в обеих группах оказались идентичными и оценены родителями и оперирующим хирургом как хорошие.

Выводы. Перемещающую уретропластику при дистальной гипоспадии целесообразно применять при непротяженной дисплазии уретры проксимальнее меатуса и диастазе между меатусом и его физиологическим положением, не превышающем 1 см. Перемещающая уретропластика с нерасчленяющей спонгиопластикой обеспечивает низкую частоту формирования меатостеноза в послеоперационном периоде по сравнению с классической техникой Beck.

Ключевые слова: гипоспадия; дети; перемещающая уретропластика; спонгиопластика

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вступила в редакцию: 10.06.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Вклад авторов: Наиль Р. Акрамов – разработка дизайна исследования, разработка и внедрение модифицированного способа перемещающей уретропластики, лечение пациентов, анализ и интерпретация клинического материала, написание и редактирование текста рукописи; Илья М. Каганцов – анализ клинического материала, редактирование статистического анализа, научное редактирование рукописи; Владимир В. Сизонов – лечение пациентов, анализ клинического материала, научное редактирование и утверждение окончательной версии рукописи; Руслан Т. Батрутдинов – анализ клинического материала, научное редактирование окончательной версии рукописи; Виталий И. Дубров – лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи; Эльмир И. Хаертдинов – лечение пациентов, сбор и анализ клинического материала, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Автор для связи: Наиль Рамилович Акрамов; тел.: +7 (917) 253-77-20; e-mail: aknail@rambler.ru

Для цитирования: Акрамов Н.Р., Каганцов И.М., Сизонов В.В., Батрутдинов Р.Т., Дубров В.И., Хаертдинов Э.И. Новый вариант техники перемещающей уретропластики с нерасчленяющей спонгиопластикой при дистальных формах гипоспадии у детей. *Вестник урологии*. 2020;8(3):5-12. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-5-12>

Introduction

Hypospadias is one of the frequent urological pathologies in boys requiring surgical correction and is found according to modern literature in 1:125 – 1:300 newborn boys [1, 2, 3]. The distal forms (glandular, subcoronal and distal penile) account for 65 – 70% of all forms of hypospadias [4].

At the present day, there are more than 300 known methods of surgical management of hypospadias [5, 6], but the using of these corrective surgeries does not preclude from the formation of urethral fistula, urethra disruption and meatal stenosis, which determines the continuation of the optimal method of correction searching.

The first to propose the distension technique of urethroplasty without the neourethra formation was C.A. Beck in 1898 [7]. The essence of the technique was to separate the distal part of the urethra from the cavernosum, mobilize the edges of the glans penis, advance the urethra without tension to its physiological rest position and suture the glans tissues over it. Later in 1981, S.A. Koff modified the technique and used it in 21 patients with an excellent result, which gave the technique a new popularizing impulse [8]. At the present day, distension techniques have not found widespread clinical use, as confirmed by single reports of advancement urethroplasty use in the modern literature [9, 10, 11, 12, 13].

Materials and methods

In all patients, the pathology was revealed in the course of preventive examination of children or during outpatient visiting of a pediatric surgeon, paediatrician, pediatric urologist-andrologist, and pediatric endocrinologist.

Study design: an open, multicentral, simple, case-controlled, prospective clinical study.

Patients eligibility criterion for the relocating urethroplasty was distal hypospadias, in which the diastasis between the meatus and the physiological location of the external urethral opening was no more than 1 cm, together with the absence of penile curvature.

All patients were divided into two groups: Group I – a comparison group comprising 44 boys operated according to advancement urethroplasty technique in Beck C.A. modification within the period from 2015 till 2018. Among them were 6 (13.6%) glandular, 19 (43.2%) subcoronal, and 19 (43.2%) distal penile forms. The average age of boys was 49.8 months.

Group II is a study group, which included 60 patients operated according to proposed by us advancement urethroplasty with non-dismembering spongioplasty within the period from 2016 till 2018 [14]. Among them were 7 (11.7%) glandular, 31 (51.7%) subcoronal, and 22 (36.6%) distal penile forms. The average age of boys was 46.8 months.

The classical technique of advancement urethroplasty was performed as follows. An incision was made around the meatus, it was extended in the line of the midline along the glans penis, down the median raphe along the ventral surface, and a circumferential incision of skin below the coronal sulcus. The distal section of the urethra was separated from the cavernous bodies together with the meatus. The mobilized urethra was moved upward and laid without tension between the edges of the glans penis. The external urethral opening was formed in the physiological rest position by fixing the edges of the mobilized urethra to glans penis with interrupted atraumatic sutures. The glans penis was hurred together over the advanced distal urethra. The postoperative wound was sutured using nodular atraumatic sutures. A urethral catheter was placed in the urinary bladder and a circular compression bandage was applied around the penis.

The modified technique of advancement urethroplasty with non-dismembering spongioplasty was carried out as follows. The boundaries of subsequent sections were marked (Fig. 1).



Figure 1. Marking cut lines
Рисунок 1. Разметка линий разрезов

A circumferential incision of skin was made more proximal of coronal sulcus on 4 – 6 mm and an edging incision around the external urethral opening with 1 – 2 mm penile skin. The penile skin was mobilized up to its base. Excision of the strands was carried out in the presence of curvature of the penis. Urethra with the spongy body was separated from the cavernous bodies depending on the diastasis of misplaced meatus of the urethra and its physiological position throughout 20 – 50 mm without cutting off the bifurcated distal segment of the spongy body from the glandular part of the urethra (Fig. 2).

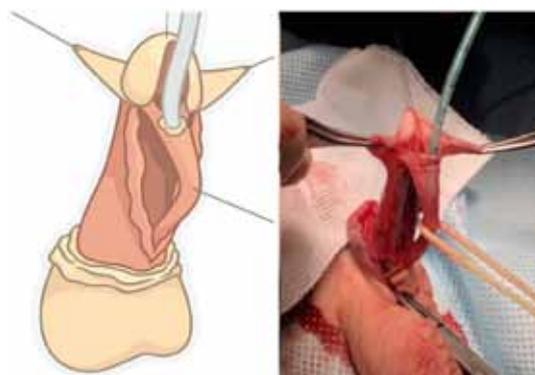


Figure 2. Degloving of the penis. Separation of the urethra from the cavernous bodies with the preserving the integrity of the spongy body
Рисунок 2. Мобилизация кожи полового члена до его основания. Отделение уретры от кавернозных тел с сохранением ножек спонгиозного тела

The length of the distal urethra mobilization from the cavernous bodies depended on diastasis between the misplaced meatus and its physiological position. The distal part of the urethra was separated by 1 cm for every 2 mm of diastasis. The mobilized urethra was moved and the external urethral opening was formed in a physiological rest position on the glans penis (Fig. 3).

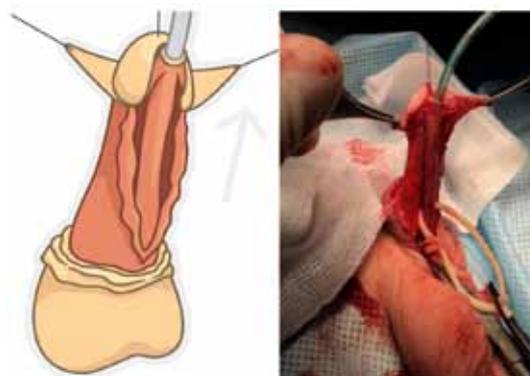


Figure 3. Relocating and fixing the urethra in a physiological position
Рисунок 3. Перемещение и фиксация уретры в физиологическом положении

The split distal part of the spongy body was hurred together over the urethra and its anatomy was restored. The relocated urethra was fixed to the cavernous bodies on both sides with the interrupted sutures at 1 cm intervals (Fig. 4).

The plastic modelling of the glans penis was performed. The glans penis was hurred together over the advanced distal urethra. The stem part of the urethra was hidden with tunica dartos, thus restoring the normal anatomy of the penis (Fig. 5).

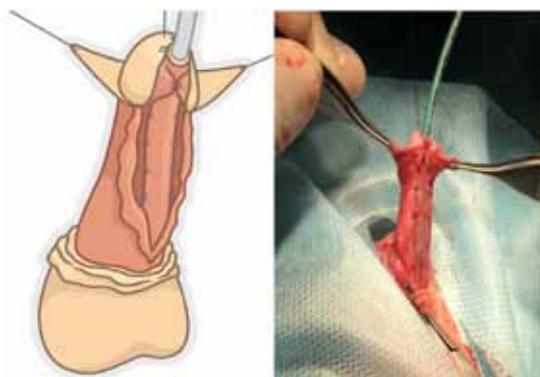


Figure 4. Spongioplasty. Fixing the urethra to the cavernous bodies

Рисунок 4. Спонгиопластика. Фиксация уретры к кавернозным телам

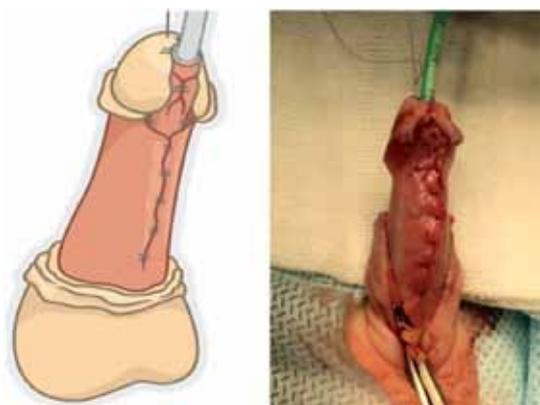


Figure 5. The plastic reconstruction of the glans penis and hiding of the urethra

Рисунок 5. Пластика головки полового члена и укрывание уретры

The plastic surgery of the penile skin was performed and the postoperative wound was sutured layer-by-layer with the formation of interrupted atraumatic sutures (Fig. 6).



Figure 6. Suturing of the postoperative wound
Рисунок 6. Ушивание послеоперационной раны

A urethral catheter was placed in the urinary bladder. The postoperative wound was covered with an aseptic circular bandage and fixed with an elastic bandage. In 26 cases, the postoperative wound was applied with Histoacryl acrylate glue instead of the circular bandage.

Average values and standard deviation were used as descriptive statistics for quantitative readings, and percentages were used for qualitative ones. Statistical analysis of quantitative readings was performed using the Mann-Whitney test, and the Fischer's Exact test and Pearson criterion (χ^2) were used for comparing the qualitative indicators. Statistical processing of results was performed in STATISTICA 12 (StatSoft, Inc, USA).

Results

The postoperative follow-up period lasted 6 – 36 months. All patients were assessed in terms of cosmetic outcomes, early and late postoperative complications.

In the first stage of statistical analysis, groups were compared for comparability by frequency of occurrence of hypospadias various forms (criterion χ^2 for arbitrary tables) and age of patients (Mann-Whitney test). In the result of the analysis, no statistically significant differences in the forms of hypospadias and age were revealed, p values were 0.69 and 0.18 respectively.

In boys of Group I, the following complications were noted: in seven cases, meatostenosis developed (15.91%) and in one case — urethral fistula (2.27%). Among the patients of Group II from complications requiring surgical treatment were noted two cases of meatal stenosis (3.33%) and one case of urethral fistula (1.67%) (Table).

The total number of complications in the group of comparison was 18.2%, while in the study group it was 5% ($p = 0.034$). We found that the number of meatostenoses in the study group was 5 times less than in the group of comparison ($p = 0.029$). Analysis of the urethral fistulas number in both groups showed no differences in the frequency of their formation ($p = 0.67$).

The cosmetic results obtained after advanced urethroplasty in both groups were identical and were evaluated as good ones by the parents and operating surgeon. Considering the subjectiveness of this criterion assessment, we have not made a statistical assessment of cosmetic results.

Table. Results of surgical treatment

Таблица. Результаты хирургического лечения

Group Группы	Unremarkable Без осложнений		Complication Осложнения			
			Meatostenosis Меатостеноз		Urethral fistula Свищ уретры	
	Abs. Абс.	%	Abs. Абс.	%	Abs. Абс.	%
Group I I группа	36	81,9	7	15,9	1	2,3
Group II II группа	57	95,0	2	3,3	1	1,7
Total, p Всего, p	0,034		0,029		0,670	

Discussion

Convenient in its execution, the technique of advanced urethroplasty in the *Beck C.A.* modification has some disadvantages from our point of view. Firstly, when the urethra is isolated, it is completely separated from the feeding site, which increases the risk of ischemia of the distal part of the separated urethra, which creates prerequisites for the meatostenosis formation during the postoperative period. Secondly, the dysplastic distal part of urethra separated from the spongiose body of glans penis is not completely covered by the spongiose body of urethra, which increases the risk of urethral fistula developing. Thirdly, when the bifurcated part of the spongiosus body of the urethra is separated from the glandular part, bleeding occurs, which requires coagulation, and that undoubtedly worsens the blood supply to the moved tissues. All stated above demonstrates the reasons for ischemia of the distal part of mobilized for movement urethra when performing the classic version of the Beck surgery, which creates prerequisites for meatostenosis formation, which is confirmed by publications analyzing the experience of using the Beck technique and reporting a 19.2% frequency of meatostenosis [15].

Our developed modification reduces the risk of distal urethral ischemia after its mobilization, which determines a decrease in the frequency of meatostenosis formation in the series of the presented patients. Our experience shows that an important component of success is the absence of extended dysplasia of the distal part of the urethra. The operation cannot be performed if the distance from the top of the glans penis up to the meatus exceeds 1 cm. In case of wide diastasis, the advancement of the urethra can lead to a secondary curvature of the penis, or, due to tension, it can cause disrupting of the glans and shifting of the meatus to its former place.

Conclusion

Advancement urethroplasty in case of distal hypospadias is advisable for nonextended dysplasia of urethra more proximal of the meatus and the diastasis between the meatus and its physiological rest position, not exceeding 1 cm. Advancement urethroplasty with non-dividing spongioplasty provides a low frequency of meatostenosis formation in the postoperative period compared to the classic Beck technique.

REFERENCES

1. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol.* 1994;151(2):464–465. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34991-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34991-1)
2. Lopatkin N.A. eds. *Urology. National guide.* Moscow: GEOTAR–Media; 2009. (in Russ.).
3. Ashkraft K.U., Holder T.M. *Pediatric surgery.* Saint-Petersburg: Pit – Tal; 1999: (in Russ.). ISBN 5-90131-10-30
4. Canon S, Mosley B, Chipollini J, Purifoy JA, Hobbs C. Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol.* 1994;151(2):464–465. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34991-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34991-1)
2. *Урология. Национальное руководство.* Под ред. Лопаткина Н.А. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2009: 307–340. ISBN 978-5-9704-0983-1
3. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. *Детская хирургия.* С-Пб.: Пит – Тал; 1999. ISBN 5-90131-10-30
4. Canon S, Mosley B, Chipollini J, Purifoy JA, Hobbs C. Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity.

- J Urol.* 2012;188(6):2362–2366. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.007>
- Altarac S, Papeš D, Bracka A. Two-stage hypospadias repair with inner preputial layer Wolfe graft (Aivar Bracka repair). *BJU Int.* 2012;110(3):460–473. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11304.x>
 - Dubrov V.I. Techniques of surgical treatment for hypospadias in boys. *Zdravoohranenie.* 2011;2:55–58. (in Russ.). eLIBRARY ID: 20397542
 - Beck CA. A new operation for balanic hypospadias. *N Y Med. J.* 1898;67:147.
 - Koff SA. Mobilization of the urethra in the surgical treatment of hypospadias. *J Urol.* 1981;125(3):394–397. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55048-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55048-x)
 - Awad MM, Tolba AM, Saad KM, Zaghlol MR, Rozigque AE, Gharib O, Khalil SA. What is the best choice for repair of distal penile hypospadias: The tubularized incised plate urethroplasty or anterior urethral advancement technique? *Indian J of Plastic Surgery.* 2007;40:182–188. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.37765>
 - Alkan M, Oguzkurt P, Ezer SS, Ince E, Hicsonmez A. Evaluation of the results of eccentric circummeatal-based flap with combined limited urethral mobilization technique for distal hypospadias repair. *J Pediatr Urol.* 2008;4(3):206–209. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2007.11.008>
 - Da Silva EA, Sampaio FJ. Urethral extensibility applied to reconstructive surgery. *J Urol.* 2002;167(5):2042–2045. <https://doi.org/10.1097/00005392-200205000-00022>
 - Hammouda HM, Hassan YS, Abdelateef AM, Elgammal MA. New concept in urethral advancement for anterior hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2008;4(4):286–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.01.208>
 - Kagancov IM, Akramov NR. Implementing the altered tactics of hypospadias surgery. *Prakticheskaja medicina.* 2014;9(85):155–159. (in Russ.). eLIBRARY ID: 22597091
 - Patent RF na izobretenie №2684319C2/05.04.2019. Bjul. №10. Akramov N.R., Shavaliyev R.F., Filatov V. S., Zakirov A.K., Khaertdinov E.I. Sposob peremeshhajushhej urethroplastiki s nerashchlenjajushhej spongioplastikoj (in Russ) Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2684319C2> Accessed December 06, 2020.
 - Mouriquand P, Mure PY, Zeidan S, Gelas T. Management of failed hypospadias repairs. In: Azmy AF, Hadidi A, eds. *Hypospadias Surgery: An illustrated guide.* Berlin: Springer-Verlag; 2003:305–309. https://doi.org/10.1007/978-3-662-07841-9_43
 - J Urol.* 2012;188(6):2362–2366. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.007>
 - Altarac S, Papeš D, Bracka A. Two-stage hypospadias repair with inner preputial layer Wolfe graft (Aivar Bracka repair). *BJU Int.* 2012;110(3):460–473. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11304.x>
 - Дубров В.И. Методы хирургического лечения гипоспадии у мальчиков *Здравоохранение.* 2011;2:55–58. eLIBRARY ID: 20397542
 - Beck CA. A new operation for balanic hypospadias. *N Y Med. J.* 1898;67:147.
 - Koff SA. Mobilization of the urethra in the surgical treatment of hypospadias. *J Urol.* 1981;125(3):394–397. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55048-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55048-x)
 - Awad MM, Tolba AM, Saad KM, Zaghlol MR, Rozigque AE, Gharib O, Khalil SA. What is the best choice for repair of distal penile hypospadias: The tubularized incised plate urethroplasty or anterior urethral advancement technique? *Indian J of Plastic Surgery.* 2007;40:182–188. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.37765>
 - Alkan M, Oguzkurt P, Ezer SS, Ince E, Hicsonmez A. Evaluation of the results of eccentric circummeatal-based flap with combined limited urethral mobilization technique for distal hypospadias repair. *J Pediatr Urol.* 2008;4(3):206–209. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2007.11.008>
 - Da Silva EA, Sampaio FJ. Urethral extensibility applied to reconstructive surgery. *J Urol.* 2002;167(5):2042–2045. <https://doi.org/10.1097/00005392-200205000-00022>
 - Hammouda HM, Hassan YS, Abdelateef AM, Elgammal MA. New concept in urethral advancement for anterior hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2008;4(4):286–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.01.208>
 - Каганцов И.М., Акрамов Н.Р. Применение измененной тактики хирургического лечения гипоспадии *Практическая медицина.* 2014;9(85):155–159. eLIBRARY ID: 22597091
 - Патент РФ на изобретение №2684319C2/05.04.2019. Бюл. №10. Акрамов Н.Р., Шавалиев Р.Ф., Филатов В.С. Закиров А.К., Хаертдинов Э.И. Способ перемещающей уретропластики с нерасчленяющей спонгиопластикой Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2684319C2> Ссылка активна на 06.06.2020.
 - Mouriquand P, Mure PY, Zeidan S, Gelas T. Management of failed hypospadias repairs. In: Azmy AF, Hadidi A, eds. *Hypospadias Surgery: An illustrated guide.* Berlin: Springer-Verlag; 2003:305–309. https://doi.org/10.1007/978-3-662-07841-9_43

Information about the authors

Nail R. Akramov – M.D., Dr. Sc. (M), Full Prof.; Chief-Researcher, Tatarstan Republican Clinical Hospital; Prof., Dept. of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University ORCID iD 0000-0001-6076-0181
e-mail: aknail@rambler.ru

Ilya M. Kagantsov – M.D., Dr. Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept of Surgical Diseases, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University; Head, Urological Division, Syktyvkar Republican Children's Clinical Hospital ORCID iD 0000-0002-3957-1615
e-mail: ilkagan@rambler.ru

Vladimir V. Sizonov – M.D., Dr. Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State

Сведения об авторах

Наиль Рамилович Акрамов – д.м.н., профессор; профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; главный научный сотрудник ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»
г. Казань, Россия

ORCID iD 0000-0001-6076-0181
e-mail: aknail@rambler.ru

Илья Маркович Каганцов – д.м.н., доцент; профессор кафедры хирургии ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина»; заведующий отделением урологии ГУ РДКБ
г. Сыктывкар, Россия

ORCID iD 0000-0002-3957-1615
e-mail: ilkagan@rambler.ru

Medical University; Head, Pediatric Urology and Andrology
Division, Rostov-on-Don Regional Children's Clinical Hospital
ORCID iD 0000-0001-9145-8671

e-mail: vsizonov@mail.ru

Ruslan T. Batrutdinov – M.D., Cand. Sc.(M); Pediatric
Urologist, Urology Division, St. Mary Magdalene Children's
City Hospital No.2

ORCID iD 0000-0002-7690-2268

e-mail: batrutdinov@mail.ru

Vitaly I. Dubrov – M.D., Cand.Sc. (M); Head, Urology Division,
2nd City Children Clinical Hospital

ORCID iD 0000-0001-9191-5537

e-mail: dubroff2000@mail.ru

Elmir I. Khaertdinov – M.D.; Postgraduate, Dept. of Pediatric
Surgery, Kazan State Medical University; Pediatric Surgeon,
Tatarstan Republican Children's Clinical Hospital

ORCID iD 0000-0001-8776-0325

e-mail: khelmir@yandex.ru

Владимир Валентинович Сизонов – д.м.н., доцент; про-
фессор кафедры урологии и репродуктивного здоро-
вья человека (с курсом детской урологии-андрологии)
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; заведующий дет-
ским уроандрологическим отделением ГБУ РО «ОКДБ»
г. Ростов-на-Дону, Россия

ORCID iD 0000-0001-9145-8671

e-mail: vsizonov@mail.ru

Руслан Тагирович Батрутдинов – к.м.н.; детский уро-
лог урологического отделения ГБУЗ «ДГБ № 2 Святой Ма-
рии Магдалины»

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0002-7690-2268

e-mail: batrutdinov@mail.ru

Виталий Игоревич Дубров – к.м.н.; заведующий отделе-
нием урологии 2-й ГКБ

г. Минск, Республика Беларусь

ORCID iD 0000-0001-9191-5537

e-mail: dubroff2000@mail.ru

Эльмир Ильшатович Хаертдинов – аспирант кафедры
детской хирургии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава
России; детский хирург ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ»

г. Казань, Россия

ORCID iD 0000-0001-8776-0325

e-mail: khelmir@yandex.ru

© Е.В. Брижатюк, С.Ю. Шевченко, 2020
УДК 616.65-002-036.12
DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-13-17
ISSN 2308-6424



Влияние образа жизни больного хроническим простатитом на её качество

Елена В. Брижатюк, Сергей Ю. Шевченко

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Минздрава России
630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А

Введение. В настоящее время качество жизни пациента выходит на первый план и непременно оценивается как важные параметр общей эффективности лечения.

Цель исследования. Оценить качество жизни и выраженность симптомов у молодых активных мужчин, больных хроническим бактериальным простатитом категории IIIa.

Материалы и методы. 105 пациентов были распределены в две группы: 1 — мобильные, которые совершали в течение года 15 и более авиаперелетов, и 2 — не мобильные. Качество жизни и симптомы оценивали по шкале National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). Дополнительно качество жизни оценивали по адаптированной анкете MOS SF-36.

Результаты. Пациенты, чья работа была связана с частыми командировками, продемонстрировали более интенсивную боль, более низкое качество жизни. Сумма баллов по шкале симптомов хронического простатита у мобильных пациентов также была в полтора раза выше. У них достоверно чаще развивались обострения заболевания.

Заключение. Частые авиаперелеты негативно влияют на симптоматику хронического простатита. Необходимы дополнительные исследования, направленные на поиск методов коррекции этого отягчающего фактора.

Ключевые слова: хронический простатит; качество жизни; симптомы

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Елена В. Брижатюк – разработка дизайна исследования, набор материала, написание и оформление статьи; Сергей Ю. Шевченко – набор материала, литературный поиск.

Поступила в редакцию: 13.05.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Елена Владимировна Брижатюк; тел.: +7 (383) 303-79-89; e-mail: elena.brizhatyuk@yandex.ru

Для цитирования: Брижатюк Е.В., Шевченко С.Ю. Влияние образа жизни больного хроническим простатитом на её качество. *Вестник урологии.* 2020;8(3):13-17. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-13-17>

Influence of the lifestyle of a patient with chronic prostatitis on its quality

Elena V. Brizhatyuk, Sergey Yu. Shevchenko

Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis
630040, Russian Federation, Novosibirsk, 81A Okhotskaya str.

Introduction. Currently, the quality of life of the patient is regarded as a primary criterion and is certainly assessed as an important parameter of the overall effectiveness of treatment.

Purpose of the study. To assess the quality of life and the severity of symptoms in young active men with chronic abacterial prostatitis IIIa category.

Materials and methods. 105 patients were divided into two groups: the 1st is mobile, who had 15 and more air flights during the year, and the 2nd is not mobile. Quality of life and symptoms were assessed using the National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) scale. Additionally, the quality of life was assessed by the adapted MOS SF-36 questionnaire.

Results. Patients whose work was associated with frequent business trips showed more intense pain and therefore lower quality of life. The total score on the scale of chronic prostatitis symptoms in mobile patients was also one and a half times higher. They significantly more often relapse of the disease developed.

Conclusion. Frequent flights affect the symptoms of chronic prostatitis negatively. Additional research is needed to find methods for correcting this aggravating factor.

Key words: chronic prostatitis; the quality of life; symptoms

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Authors contribution: Elena V. Brizhatyuk – research design, material recruitment, writing of the article; Sergey Yu. Shevchenko – material recruitment, literature search.

Received: 13.05.2020. **Accepted:** 14.07.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Elena V. Brizhatyuk; tel.: +7 (383) 303-79-89; e-mail: elena.brizhatyuk@yandex.ru

For citation: Brizhatyuk E.V., Shevchenko S.Yu. Influence of the lifestyle of a patient with chronic prostatitis on its quality. *Urology Herald*. 2020;8(3):13-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-13-17>

Введение

Хотя истинная заболеваемость хроническим простатитом доподлинно не известна, его доля в структуре урологического приёма коммерческих медицинских центров достигает 17,7% (42,3% среди больных с урогенитальными инфекциями) [1]. Основные симптомы хронического простатита — боль, сексуальная дисфункция, нарушение мочеиспускания, — изнуряют пациента, существенно снижая качество его жизни. Во всех анкетах, применяемых для оценки симптомов при хроническом простатите есть графа «качество жизни». В стандартных опросниках (шкала IPSS (International Prostate Symptom Score); индекс симптомов хронического простатита по шкале National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)) пациенту предлагают самостоятельно оценить качество его жизни, в целом, в градации от «превосходного» до «невыносимого»; предлагают ответить на вопросы: «Как часто за последнюю неделю имеющиеся у Вас симптомы мешали Вам делать то, чем Вы обычно занимаетесь (работа, досуг и т.д.)?», «Как часто за последнюю неделю Вы думали об имеющихся у Вас симптомах?» — но это не даёт на наш взгляд достаточной информации о качестве жизни.

В клинической медицине есть специальные анкеты для оценки качества жизни, но они громоздки и мало приемлемы при хроническом простатите.

Мы **поставили цель** оценить качество жизни в зависимости от её образа у молодых активных мужчин, больных хроническим абактериальным простатитом категории III-а по адаптированной анкете MOS SF-36 оценки качества жизни.

Материалы и методы

В исследование было включено 105 пациентов, которые были распределены в две группы: 1 — мобильные, которые совершали в течение года 15 и более авиаперелётов (49 пациентов), и 2 — не мобильные (56 пациентов). Пациенты 2-й группы — это мужчины, чья деятельность не предполагала дополнительных нагрузок в виде джет-лага, воздействия ионизирующего излучения и прочих негативных факторов, сопровождающих авиаперелёты, преимущественно офисные работники, руководители мелкого и среднего звена, продавцы и т.п.

Критерии включения:

1. Хронический простатит категории III-а в стадии обострения, подтверждённый 15-ю и более баллами индекса симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI и наличием в секрете простаты 15 и более лейкоцитов при световой микроскопии нативного мазка.
2. Социально успешные мужчины.
3. Возраст 35 – 45 лет.
4. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

1. Социальная дезадаптация (отсутствие постоянного места работы, лица без определённого места жительства).
2. Наркомания.
3. Алкоголизм.
4. Хронические соматические заболевания с частыми обострениями (хроническая obstructивная болезнь лёгких, хронический гепатит, гипертоническая болезнь).
5. Заболевания эндокринной системы.
6. Органная недостаточность.
7. Онкозаболевания.
8. Депрессия и любые психические заболевания.

9. Синдром хронической боли иной локализации, чем простатическая.
10. Заболевания, передаваемые половым путем, и любые другие инфекции.
11. Обнаружение в секрете простаты патогенной микрофлоры в титре 10^2 и более.

Пациентам предлагали по визуально-цифровой пятибалльной шкале оценить общее восприятие здоровья, межличностные взаимоотношения, физическую активность, социальную активность и сексуальную функцию; отличное качество жизни по всем параметрам составляет 5 баллов, невыносимо плохое — 25 баллов. Также ретроспективно учитывали количество эпизодов обострения хронического простатита в течение года.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Определяли среднюю арифметическую (\bar{x}), отклонение от средней арифметической (s), далее рассчитывали среднеквадратическое отклонение (σ) и среднюю ошибку относительной величины (m). Для решения вопроса о случайности расхождений наблюдаемых средних (относительных) величин производили расчёт средней ошибки разности двух средних. Полученные результаты представляли как среднее \pm ошибка средней ($M \pm m$). Далее посредством сравнения средних значений двух выборочных совокупностей (M_1 и M_2) вычисляли t -критерий Стьюдента и определяли уровень значимости p . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Интенсивность симптомов и качество жизни пациентов по шкале NIH-CPSI в зависимости от образа жизни представлены в таблице 1.

Пациенты, чья работа была связана с частыми командировками, продемонстрировали более интенсивную боль, более низкое качество жизни. Сумма баллов по шкале симптомов хронического простатита у мобильных пациентов также была в полтора раза выше. Выявлено статистически значимое различие в частоте развития рецидивов заболевания: у часто летающих пациентов в полтора раза чаще отмечено обострение хронического простатита.

При более детальном анализе качества жизни принципиальных различий в баллах между группами не выявлено (табл. 2).

Обсуждение

В настоящее время качество жизни пациента выходит на первый план и непременно оценивается как важный параметр общей эффективности лечения. В недавней статье А.З. Винаров и Р.В. Роживанов показали, что применение геля тестостерона (Андрогель®) у больных хроническим простатитом с андрогенным дефицитом существенно повышает качество их жизни [2]. R. Mandar et al. [3] подчёркивают негативное влияние хронического простатита на качество жизни не только самого пациента, но и его семьи.

Признанные гуру простатологии [4] также акцентируют внимание на качестве жизни больного хроническим простатитом. Современный подход к оценке симптомов предполагает использование системы UPOINTS (U — urological, P — psycho-social, O — organ-specific, I — infection, N — neurological, T — muscle tension and tenderness, и недавно добавленный домен S — sexuality). Вклад домена «P» весьма значителен; больной хроническим простатитом может испыты-

Таблица 1. Индекс симптомов простатита и качество жизни по шкале NIH-CPSI ($n = 105$)

Table 1. The index of chronic prostatitis symptoms and quality of life according NIH-CPSI questionnaire ($n = 105$)

Домен Domain	1 группа ($n = 49$) Group I ($n = 49$)	2 группа ($n = 56$) Group II ($n = 56$)	p
Боль Pain	$18,1 \pm 1,16$	$10,5 \pm 2,01$	$< 0,05$
Нарушения мочеиспускания Dysuria	$5,6 \pm 0,57$	$5,0 \pm 1,01$	$> 0,05$
Качество жизни Quality of life	$11,5 \pm 1,12$	$7,4 \pm 1,32$	$< 0,05$
Сумма баллов Total	$35,2 \pm 1,96$	$22,9 \pm 2,14$	$< 0,05$
Частота рецидивов в течение года Relapses frequency for one year	$8,9 \pm 0,21$	$5,7 \pm 0,19$	$< 0,05$

Таблица 2. Качество жизни у больных хроническим абактериальным простатитом категории III-а по адаптированной анкете MOS SF-36 (n = 105)

Table 2. Quality of life in patients with chronic abacterial prostatitis IIIa category according to the adapted MOS SF-36 questionnaire (n = 105)

Домен <i>Domain</i>	1 группа (n = 49) <i>Group I (n = 49)</i>	2 группа (n = 56) <i>Group II (n = 56)</i>	p
Общее восприятие здоровья <i>General health perception</i>	4,6 ± 0,47	4,2 ± 0,63	> 0,05
Межличностные взаимоотношения <i>Interpersonal relationships</i>	5,1 ± 0,97	4,4 ± 0,69	> 0,05
Физическая активность <i>Physical activity</i>	3,4 ± 0,29	3,3 ± 0,87	> 0,05
Социальная активность <i>Social activity</i>	3,1 ± 0,70	3,6 ± 0,98	> 0,05
Сексуальная функция <i>Sexual function</i>	2,8 ± 0,14	2,7 ± 0,63	> 0,05
Сумма баллов <i>Total</i>	19,0 ± 0,98	18,2 ± 0,57	> 0,05

тывать депрессию в связи со своим заболеванием, что резко снижает качество жизни.

S. Dybowski, анализируя результаты 12-месячного проспективного исследования по оценке предикторов ухудшения качества жизни при синдроме хронической тазовой боли, заключает, что исходно депрессивно-тревожное состояние пациента приведёт к более выраженному снижению качества его жизни при возникновении хронического простатита [5].

Обнаруженные в результате проведенного исследования различия в интенсивности симптомов хронического простатита и качества

жизни пациентов в зависимости от его образа жизни демонстрируют новую область интересов врача при планировании терапии таким пациентам.

Заключение

Частые авиаперелёты и смены часовых поясов негативно влияют на симптоматику хронического простатита. Необходимы дополнительные исследования, направленные на поиск методик коррекции нового отягчающего фактора в развитии и клиническом течении заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Потопов В.В., Зулин В.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приёма. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;1:16–18. eLIBRARY ID: 23909233
2. Винаров А.З., Роживанов Р.В. Влияние трансдермального тестостерона на качество жизни мужчин с андрогенным дефицитом и хроническим простатитом в рутинной клинической практике. *Урология*. 2018;1:71–76. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.71-76>
3. Mändar R, Korrovits P, Rahu K, Rahu M, Sibul EL, Mehkik A, Punab M. Dramatically deteriorated quality of life in men with prostatitis-like symptoms. *Andrology*. 2020;8(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/andr.12647>
4. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, Giuberti R, Granatieri CM, Latino MA, Larganà G, Leli C, Maierna G, Marchese V, Massa E, Matteelli A, Montanari E, Morgia G, Naber KG, Papadouli V, Perletti G, Rekleiti N, Russo GI, Sensini A, Stamatiou K, Trinchieri A, Wagenlehner FME. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90(4):227–248. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.4.227>

REFERENCES

1. Kulchavenya E.V., Kholtochin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin V.V. The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;1:16–18. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23909233
2. Vinarov A.Z., Rozhivanov R.V. Effect of transdermal testosterone on the quality of life of men with androgen deficiency and chronic prostatitis in routine clinical practice. *Urologiya*. 2018;(1):71–76. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.71-76>
3. Mändar R, Korrovits P, Rahu K, Rahu M, Sibul EL, Mehkik A, Punab M. Dramatically deteriorated quality of life in men with prostatitis-like symptoms. *Andrology*. 2020;8(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/andr.12647>
4. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, Giuberti R, Granatieri CM, Latino MA, Larganà G, Leli C, Maierna G, Marchese V, Massa E, Matteelli A, Montanari E, Morgia G, Naber KG, Papadouli V, Perletti G, Rekleiti N, Russo GI, Sensini A, Stamatiou K, Trinchieri A, Wagenlehner FME. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90(4):227–248. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.4.227>

5. Dybowski C, Löwe B, Brünahl C. Predictors of pain, urinary symptoms and quality of life in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS): A prospective 12-month follow-up study. *J Psychosom Res.* 2018;112:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.06.013>

5. Dybowski C, Löwe B, Brünahl C. Predictors of pain, urinary symptoms and quality of life in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS): A prospective 12-month follow-up study. *J Psychosom Res.* 2018;112:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.06.013>

Сведения об авторах

Елена Владимировна Брижатюк – к.м.н.; старший научный сотрудник ФГБУ Новосибирского НИИ туберкулёза Минздрава России

г. Новосибирск, Россия

ORCID iD 0000-0002-2697-4001

e-mail: elena.brizhatyuk@yandex.ru

Сергей Юрьевич Шевченко – к.м.н.; старший научный сотрудник ФГБУ Новосибирского НИИ туберкулёза Минздрава России

г. Новосибирск, Россия

ORCID iD 0000-0002-3210-7860

e-mail: shevchenko_s@list.ru

Information about the authors

Elena V. Brizhatyuk – M.D., Cand.Sc.(M); Senior Researcher, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis

ORCID iD 0000-0002-2697-4001

e-mail: elena.brizhatyuk@yandex.ru

Sergey Yu. Shevchenko – M.D., Cand.Sc.(M); Senior Researcher, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis

ORCID iD 0000-0002-3210-7860

e-mail: shevchenko_s@list.ru

© E.V. Brizhatyuk, S.Yu. Shevchenko, 2020
UDC 616.65-002-036.12
DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-13-17
ISSN 2308-6424



Influence of the lifestyle of a patient with chronic prostatitis on its quality

Elena V. Brizhatyuk, Sergey Yu. Shevchenko

*Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis
630040, Russian Federation, Novosibirsk, 81A Okhotskaya str.*

Introduction. Currently, the quality of life of the patient is regarded as a primary criterion and is certainly assessed as an important parameter of the overall effectiveness of treatment.

Purpose of the study. To assess the quality of life and the severity of symptoms in young active men with chronic abacterial prostatitis IIIa category.

Materials and methods. 105 patients were divided into two groups: the 1st is mobile, who had 15 and more air flights during the year, and the 2nd is not mobile. Quality of life and symptoms were assessed using the National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) scale. Additionally, the quality of life was assessed by the adapted MOS SF-36 questionnaire.

Results. Patients whose work was associated with frequent business trips showed more intense pain and therefore lower quality of life. The total score on the scale of chronic prostatitis symptoms in mobile patients was also one and a half times higher. They significantly more often relapse of the disease developed.

Conclusion. Frequent flights affect the symptoms of chronic prostatitis negatively. Additional research is needed to find methods for correcting this aggravating factor.

Key words: chronic prostatitis; the quality of life; symptoms

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Authors contribution: Elena V. Brizhatyuk – research design, material recruitment, writing of the article; Sergey Yu. Shevchenko – material recruitment, literature search.

Received: 13.05.2020. **Accepted:** 14.07.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Elena V. Brizhatyuk; tel.: +7 (383) 303-79-89; e-mail: elena.brizhatyuk@yandex.ru

For citation: Brizhatyuk E.V., Shevchenko S.Yu. Influence of the lifestyle of a patient with chronic prostatitis on its quality. *Urology Herald*. 2020;8(3):13-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-13-17>

Влияние образа жизни больного хроническим простатитом на её качество

Елена В. Брижатюк, Сергей Ю. Шевченко

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Минздрава России
630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А*

Введение. В настоящее время качество жизни пациента выходит на первый план и непременно оценивается как важные параметр общей эффективности лечения.

Цель исследования. Оценить качество жизни и выраженность симптомов у молодых активных мужчин, больных хроническим бактериальным простатитом категории IIIa.

Материалы и методы. 105 пациентов были распределены в две группы: 1 — мобильные, которые совершали в течение года 15 и более авиаперелетов, и 2 — не мобильные. Качество жизни и симптомы оценивали по шкале National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). Дополнительно качество жизни оценивали по адаптированной анкете MOS SF-36.

Результаты. Пациенты, чья работа была связана с частыми командировками, продемонстрировали более интенсивную боль, более низкое качество жизни. Сумма баллов по шкале симптомов хронического простатита у мобильных пациентов также была в полтора раза выше. У них достоверно чаще развивались обострения заболевания.

Заклучение. Частые авиаперелеты негативно влияют на симптоматику хронического простатита. Необходимы дополнительные исследования, направленные на поиск методов коррекции этогоотягающего фактора.

Ключевые слова: хронический простатит; качество жизни; симптомы

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Елена В. Брижатюк – разработка дизайна исследования, набор материала, написание и оформление статьи; Сергей Ю. Шевченко – набор материала, литературный поиск.

Поступила в редакцию: 13.05.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Елена Владимировна Брижатюк; тел.: +7 (383) 303-79-89; e-mail: elena.brizhatyuk@yandex.ru

Для цитирования: Брижатюк Е.В., Шевченко С.Ю. Влияние образа жизни больного хроническим простатитом на её качество. *Вестник урологии.* 2020;8(3):13-17. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-13-17>

Introduction

Although a true rate of chronic prostatitis is unknown, its share in the structure of urologic applications for medical help to commercial medical centres reaches 17.7% (42.3% among patients with urogenital infections) [1]. The main symptoms of chronic prostatitis (pain, sexual dysfunction, dysuria) exhaust a patient decreasing his/her quality of life. All the inventories used for the evaluation of the symptoms in patients with chronic prostatitis have a section “Quality of Life”. The standard inventories International Prostate Symptom Score (IPSS) and National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) have sections for self-evaluation of the quality of life in general ranking from “perfect” to “unbearable”. The inventories include such questions as “How often have symptoms prevented you from doing your routine activities this week (work, leisure activities, etc)?”, “How often have you thought about the symptoms you have this week?”. However, the authors believe that these questions do not provide sufficient information on the quality of life.

In clinical medicine, there are special inventories for the evaluation of the quality of life but they are complicated and not suitable for patients with chronic prostatitis.

The present study aimed to evaluate the quality of life depending on the quality of life of young active men with chronic abacterial category IIIa prostatitis by the adapted inventory for the evaluation of the quality of life MOS SF-36.

Materials and methods

The study included 105 patients that were divided into two groups: Group I included mobile patients that had 15 and more air trips per year

(49 patients) and Group II included non-mobile patients (56 patients). Patients from Group II were men whose activity did not involve such additional loads as jet lags, ionizing radiation, and other negative factors associated with air trips, i.e. office workers, low and mid-level managers, sales managers, etc.

Study inclusion criteria:

1. Chronic category IIIa prostatitis in the acute phase confirmed by 15 and more points by the NIH-CPSI scale and the presence of 15 and more leucocytes in the prostate fluid during light microscopy of a direct smear.
2. Socially successful men.
3. Age: 35 – 45 years old.
4. Signed informed consent.

Study exclusion criteria:

1. Social maladjustment (no permanent job, no accommodation).
2. Drug addiction.
3. Alcohol abuse.
4. Chronic somatic diseases with often relapses (chronic obstructive lung disease, chronic hepatitis, hypertonic disease).
5. Endocrinal diseases.
6. Organ failure.
7. Oncologic diseases.
8. Depression and any psychic diseases.
9. Syndrome of chronic pain of other than prostatic localization.
10. Sexually-transmitted diseases and any other infections.
11. Pathogenic microflora (10^2 and more in the titer) revealed in the prostatic fluid.

Patients were asked to use a visual-digital scale for the self-evaluation of their general perception of health, interpersonal relationships, physical activity, social activity, and sexual function. The perfect quality of life by all the parameters was scored

5 points and unbearably bad — 25 points. Besides, the authors retrospectively accounted for the number of episodes of chronic prostatitis acute relapse within a year.

The statistical processing of the results was performed using a PC and the statistical software programs Microsoft Excel 2007 and Statistica for Windows 6.0. The authors estimated the arithmetic mean (\bar{x}), mean arithmetic deviation ($\bar{x}-x$), mean square deviation (σ), and relative error of the mean (m). To solve the issue of accidental discrepancies of the mean values (relative), the authors calculated the mean error of the mean difference. The obtained results were presented as the mean \pm error the mean ($M \pm m$). Further, the authors compared the mean values of the selections (M1 and M2), calculated Student's t -test, and evaluated the significance of p . The differences were statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The intensity of symptoms and quality of life of patients evaluated by the NIH-CPSI inventory depending on the lifestyle is presented in Table 1.

Patients, whose work was associated with often business trips had more intensive pain and lower quality of life. The total score by the scale of symptoms of chronic prostatitis in mobile patients was also 1.5 times higher than in non-mobile. The authors revealed a statistically significant difference in the rate of relapses. Patients with often air trips had chronic prostatitis relapses 1.5 times more often than non-mobile patients.

A more detailed analysis of the quality of life did not reveal significant differences in the score between the groups (Table 2).

Discussion

Currently, the quality of life of a patient is regarded as a primary criterion and is certainly assessed as an important parameter of the overall effectiveness of treatment. A.Z. Vinarov and R.V. Rozhivanov showed that the application of testosterone containing gel (AndroGel®) in patients with chronic prostatitis with androgen deficiency significantly improved their quality of life [2]. R. Mandar Mandar et al. [3] highlighted the negative influence of chronic prostatitis on the quality of life of patients and their families.

Experts in prostate treatment [4] also draw attention to the quality of life of patients with chronic prostatitis. The modern approach to the evaluation of the symptoms is based on the system UPOINTS (U — urological, P — psycho-social, O — organ-specific, I — infection, N — neurological, T — muscle tension and tenderness, and recently added domain S — sexuality). The impact of the domain "P" is quite significant. A patient with chronic prostatitis can have depression because of the disease, which sharply decreases the quality of life.

Dybowski et assoc. analyzed the results of a 12-month prospective study on the evaluation of predictors of the quality of life worsening in patients with chronic pelvic pain and concluded that the baseline depressive and anxious condition of a patient led to a more expressed decrease in the quality of life after the development of chronic prostatitis [5].

The revealed differences in the intensity of symptoms of chronic prostatitis and the quality of life of patients depending on their lifestyle demonstrated a new area of interest for a doctor in making a treatment plan for such patients.

Table 1. The index of chronic prostatitis symptoms and quality of life according to the NIH-CPSI inventory (n = 105)
Таблица 1. Индекс симптомов простатита и качество жизни по шкале NIH-CPSI (n = 105)

Domain Домен	Group I (n = 49) 1 группа (n = 49)	Group II (n = 56) 2 группа (n = 56)	p
Pain Боль	18.1 \pm 1.16	10.5 \pm 2.01	< 0.05
Dysuria Нарушения мочеиспускания	5.6 \pm 0.57	5.0 \pm 1.01	> 0.05
Quality of life Качество жизни	11.5 \pm 1.12	7.4 \pm 1.32	< 0.05
Total Сумма баллов	35.2 \pm 1.96	22.9 \pm 2.14	< 0.05
Relapses frequency for one year Частота рецидивов в течение года	8.9 \pm 0.21	5.7 \pm 0.19	< 0.05

Table 2. Quality of life of patients with chronic abacterial prostatitis IIIa category according to the adapted MOS SF-36 inventory (n = 105)

Таблица 2. Качество жизни у больных хроническим абактериальным простатитом категории III-а по адаптированной анкете MOS SF-36 (n = 105)

Domain Домен	Group I (n = 49) 1 группа (n = 49)	Group II (n = 56) 2 группа (n = 56)	p
General health perception Общее восприятие здоровья	4.6 ± 0.47	4.2 ± 0.63	> 0.05
Interpersonal relationships Межличностные взаимоотношения	5.1 ± 0.97	4.4 ± 0.69	> 0.05
Physical activity Физическая активность	3.4 ± 0.29	3.3 ± 0.87	> 0.05
Social activity Социальная активность	3.1 ± 0.70	3.6 ± 0.98	> 0.05
Sexual function Сексуальная функция	2.8 ± 0.14	2.7 ± 0.63	> 0.05
Total Сумма баллов	19.0 ± 0.98	18.2 ± 0.57	> 0.05

Conclusion

Frequent flights and jet lag negatively affect the symptoms of chronic prostatitis. Additional research

is needed to develop methods for correcting this aggravating factor.

REFERENCES

1. Kulchavenya E.V., Kholobin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin Y.V. The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;1:16–18. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23909233
2. Vinarov A.Z., Rozhivanov R.V. Effect of transdermal testosterone on the quality of life of men with androgen deficiency and chronic prostatitis in routine clinical practice. *Urologiya*. 2018;(1):71–76. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.71-76>
3. Mändar R, Korrovits P, Rahu K, Rahu M, Sibul EL, Mehik A, Punab M. Dramatically deteriorated quality of life in men with prostatitis-like symptoms. *Andrology*. 2020;8(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/andr.12647>
4. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, Giuberti R, Granatieri CM, Latino MA, Larganà G, Leli C, Maierna G, Marchese V, Massa E, Matteelli A, Montanari E, Morgia G, Naber KG, Papadouli V, Perletti G, Rekleiti N, Russo GI, Sensini A, Stamatiou K, Trinchieri A, Wagenlehner FME. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90(4):227–248. <https://doi.org/10.4081/aiaa.2018.4.227>
5. Dybowski C, Löwe B, Brünahl C. Predictors of pain, urinary symptoms and quality of life in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS): A prospective 12-month follow-up study. *J Psychosom Res*. 2018;112:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.06.013>

Information about the authors

Elena V. Brizhatyuk – M.D., Cand.Sc.(M); Senior Researcher, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis
ORCID iD 0000-0002-2697-4001

ЛИТЕРАТУРА

1. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Потопов В.В., Зулин В.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приёма. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;1:16–18. eLIBRARY ID: 23909233
2. Винаров А.З., Роживанов Р.В. Влияние трансдермального тестостерона на качество жизни мужчин с андрогенным дефицитом и хроническим простатитом в рутинной клинической практике. *Урология*. 2018;1:71–76. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.71-76>
3. Mändar R, Korrovits P, Rahu K, Rahu M, Sibul EL, Mehik A, Punab M. Dramatically deteriorated quality of life in men with prostatitis-like symptoms. *Andrology*. 2020;8(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/andr.12647>
4. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, Giuberti R, Granatieri CM, Latino MA, Larganà G, Leli C, Maierna G, Marchese V, Massa E, Matteelli A, Montanari E, Morgia G, Naber KG, Papadouli V, Perletti G, Rekleiti N, Russo GI, Sensini A, Stamatiou K, Trinchieri A, Wagenlehner FME. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90(4):227–248. <https://doi.org/10.4081/aiaa.2018.4.227>
5. Dybowski C, Löwe B, Brünahl C. Predictors of pain, urinary symptoms and quality of life in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS): A prospective 12-month follow-up study. *J Psychosom Res*. 2018;112:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.06.013>

Сведения об авторах

Елена Владимировна Брижатюк – к.м.н.; старший научный сотрудник ФГБУ Новосибирского НИИ туберкулеза Минздрава России

e-mail: elena.brizhatyuk@yandex.ru

Sergey Yu. Shevchenko – M.D., Cand.Sc.(M); Senior
Researcher, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis
ORCID iD 0000-0002-3210-7860

e-mail: shevchenko_s@list.ru

г. Новосибирск, Россия

ORCID iD 0000-0002-2697-4001

e-mail: elena.brizhatyuk@yandex.ru

Сергей Юрьевич Шевченко – к.м.н.; старший научный
сотрудник ФГБУ Новосибирского НИИ туберкулёза Минз-
драва России

г. Новосибирск, Россия

ORCID iD 0000-0002-3210-7860

e-mail: shevchenko_s@list.ru

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.62-006.6-089.87-039.75
DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-18-29
ISSN 2308-6424



Паллиативная цистэктомия. Есть ли место в хирургии рака мочевого пузыря?

Олег Н. Васильев¹, Вадим А. Перепечай^{1,2}, Михаил И. Коган¹, Андрей В. Рыжкин¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

²ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»
344023, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, д. 34

Введение. Пациенты с диагнозом рак мочевого пузыря (РМП) T4b представляют собой относительно ограниченную группу пациентов, обращающихся в урологическую клинику. Кроме того, эта категория пациентов редко выбирается для цистэктомии. Фактически, пациенты с T4b должны быть направлены на химиотерапию и/или лучевую терапию и только позднее, в конечном итоге, на цистэктомию. Однако в настоящее время нет никаких исследований о реальном влиянии различных инвазий органов с точки зрения выживаемости и осложнений, связанных с хирургическим вмешательством у пациентов с T4b. Кроме того, в данной подгруппе пациентов, цистэктомия, помогает смягчить текущие или будущие симптомы РМП и предполагается, что операция после химиотерапии может улучшить выживаемость по сравнению только с химиотерапией.

Цель исследования. Оценить эффективность консолидирующей хирургии при раке мочевого пузыря cT4b, учитывая опыт цистэктомии с точки зрения клинических и онкологических результатов.

Материалы и методы. В исследование включено 29 пациентов с РМП, подвергнутых паллиативной цистэктомии (ПЦ) и 404 больных после радикальной цистэктомии (РЦЭ) с лимфаденэктомией и различными методами деривации мочи в период 1995 – 2019 года. Паллиативность лечения определялась крайними стадиями развития онкологического процесса (наличие стадии T4b).

Результаты. Дооперационно планировалось выполнение ПЦ только у 10 пациентов, тогда как после проведения РЦЭ она носила паллиативный характер в 29 случаях. По данным нашего исследования различия в основных результатах лечения оказались не в пользу пациентов с ПЦ. За период наблюдения подавляющая часть пациентов — 24 из 29 (82,8%) — умерли, тогда как в группе после РЦЭ умерли только 34,0% пациентов ($p < 0,05$). Различий в уровне послеоперационной летальности не было выявлено ($p > 0,05$): в обоих случаях (3,4% и 3,0%) она была сопоставима с данными современной литературы. Это в определенной мере отражает равную степень безопасности выполнения цистэктомии у пациентов с РМП в стадии T4b в сравнении с больными подвергнутыми РЦЭ. Продолжительность наблюдения выживших в группе с ПЦ колеблется от 3 до 51 месяцев с медианой в $25,7 \pm 13,9$ против $73,9 \pm 3,9$ месяцев в группе РЦЭ у выживших пациентов ($p < 0,05$). Однако из анализа выявлено, что через 2 года в группе пациентов, перенёсших ПЦ, остается более 15% выживших, что может свидетельствовать о возможности применения данного вида лечения у больных с последней стадией РМП.

Заключение. Паллиативная цистэктомия может быть эффективной в избранной группе пациентов с РМП T4b с одинаковой безопасностью ее выполнения в сравнении с РЦЭ при сохранении вероятности продолжительности жизни до 48 месяцев. Важно разработать и внедрить в практическую деятельность новые протоколы мультимодальной терапии для пациентов с РМП pT4b с целью увеличения продолжительности жизни больных и улучшения ее качества.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; паллиативная цистэктомия; радикальная цистэктомия; канцерспецифическая выживаемость

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Олег Н. Васильев, Вадим А. Перепечай – разработка дизайна исследования, получение данных и их анализ, написание текста рукописи; Михаил И. Коган – разработка дизайна исследования, финальное редактирование рукописи; Андрей В. Рыжкин – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Поступила в редакцию: 25.07.2020. **Принята к публикации:** 08.09.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Олег Николаевич Васильев; тел.: +7 (863) 250-40-79; e-mail: vasilyev_on@mail.ru

Для цитирования: Васильев О.Н., Перепечай В.А., Коган М.И., Рыжкин А.В. Паллиативная цистэктомия. Есть ли место в хирургии рака мочевого пузыря? *Вестник урологии*. 2020;8(3):18-29. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-18-29>

Palliative cystectomy. Is there a place in bladder cancer surgery?

Oleg N. Vasilyev¹, Vadim A. Perepechay^{1,2}, Mikhail I. Kogan¹, Andrey V. Ryzhkin¹

¹Rostov State Medical University

344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevskiy Ln.

²Rostov Clinical Hospital, Southern District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency

344023, Russia, Rostov-on-Don, 34 Peshkova St.

Introduction. DPatients diagnosed with T4b bladder cancer represent a relatively limited group of patients presenting to the urology clinic. Besides, this category of patients is rarely selected for cystectomy. Patients with T4b should be referred for chemotherapy and/or radiation therapy and only later, ultimately, for cystectomy. However, there are currently no studies on the real impact of various organ invasions in terms of survival and complications associated with surgery in T4b patients. Also, in this subgroup of patients, cystectomy helps alleviate current or future symptoms of bladder cancer, and it is suggested that surgery after chemotherapy may improve survival compared to chemotherapy alone.

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of consolidating the surgery for bladder cancer cT4b, given the experience of cystectomy in terms of clinical and oncological results.

Materials and methods. The study included 29 patients with bladder cancer who underwent palliative cystectomy (PC) and 404 patients after radical cystectomy (RCE) with lymphadenectomy and various methods of urine diversion in the period 1995 – 2019. Palliative treatment was determined by the extreme stages of the oncological process (the presence of stage T4b).

Results. Preoperatively, the PC was planned to be performed in only 10 patients, whereas after the RCE it was palliative in 29 cases. According to our study, differences in the main treatment outcomes were not in favour of patients with PC. During the observation period, the overwhelming majority of patients — 24 of 29 (82.8%) died, while in the group after RCE, only 34.0% of patients died ($p < 0.05$). No differences in the level of postoperative mortality were found ($p > 0.05$). It was comparable with the data of modern literature in both cases (3.4% and 3.0%). This reflects the equal degree of safety of performing cystectomy in patients with bladder cancer at stage T4b in comparison with patients undergoing RCE, to a certain extent. The duration of the survivors' follow-up in the PC group ranges from 3 to 51 months with a median of 25.7 ± 13.9 months versus 73.9 ± 3.9 months in the RCE group in surviving patients ($p < 0.05$). However, the analysis revealed that after 2 years in the group of patients who underwent PC more than 15% of survivors remain, which may indicate the possibility of using this type of treatment in patients with the last stage of bladder cancer.

Conclusion. Palliative cystectomy can be effective in a select group of patients with T4b bladder cancer with equal safety compared to RCE while maintaining the probability of life expectancy up to 48 months. It is important to develop and implement into practice new protocols of multimodal therapy for patients with pT4b bladder cancer to increase the life expectancy of patients and improve its quality.

Key words: bladder cancer; palliative radical cystectomy; radical cystectomy; cancer-specific survival

Disclosure: The study had no sponsorship. The authors have declared no conflict of interest.

Authors contribution: Oleg N. Vasilyev, Vadim A. Perepechay – research design, data acquisition and analysis, manuscript writing; Mikhail I. Kogan – research design development, final editing; Andrey V. Ryzhkin – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Received: 25.07.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Oleg N. Vasilyev; tel.: +7 (863) 250-40-79; e-mail: vasilyev_on@mail.ru

For citation: Vasilyev O.N., Perepechay V.A., Kogan M.I., Ryzhkin A.V. Palliative cystectomy. Is there a place in bladder cancer surgery? *Urology Herald*. 2020;8(3):18-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-18-29>

Введение

Радикальная цистэктомия является основной лечением инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) и часто сочетается с многоагентной химиотерапией при резектабельных заболеваниях высокого риска для улучшения результатов терапии пациентов. Состояние, кото-

рое считается неоперабельным, обычно лечится химиотерапией, а хирургическое удаление не проводится, поскольку полагают, что заболевание неизлечимо. Стадия T4b считается неоперабельной, поскольку опухоль распространяется на брюшную / тазовую стенку или в соседние органы, кроме тех, которые поддаются резекции во время радикальной цистэктомии (сT4a; пред-

стательная железа, влагалище или матка) [1, 2]. Однако, к сожалению, повышение и понижение стадии при диагностике не редкость (диапазон 27 – 62%) и это несоответствие между клинической и патологической стадией вызвано отчасти с неточностью радиологических инструментов и представляет собой один из наиболее важных барьеров на пути улучшения стратегии лечения больных из данной когорты [3, 4].

В целом, пациенты с диагнозом T4 РМП представляют собой относительно ограниченную группу пациентов, обращающихся в урологическую клинику. Кроме того, эта категория пациентов редко выбирается для цистэктомии. Фактически, в соответствии с рекомендациями NCCN и EAU, только пациенты с T4a должны рассматриваться для хирургического подхода, в то время как пациенты с T4b должны быть направлены на химиотерапию и/или лучевую терапию и только позднее, в конечном итоге, на цистэктомию. В настоящее время нет никаких исследований о реальном влиянии различных инвазий органов с точки зрения выживаемости и осложнений, связанных с хирургическим вмешательством у пациентов с T4. Кроме того, в данной подгруппе пациентов, цистэктомия, помогает смягчить текущие или будущие симптомы РМП. Другие предполагают, что операция после химиотерапии может улучшить выживаемость по сравнению только с химиотерапией. Так пациенты, которым была сделана полная резекция жизнеспособной опухоли во время операции после химиотерапии, достигли медианной выживаемости 25 месяцев, а некоторые выжили 5 лет [5–13].

Сегодня до сих пор 10 – 15% пациентов с РМП имеют метастатические поражения [14, 15]. Как правило, у этих пациентов плохие долгосрочные перспективы, а лечение носит в основном паллиативный характер. Пациенты с болезнью pT4 имеют 25 – 33% 5-летнюю общую выживаемость после радикальной цистэктомии. Естественный анамнез pT4 РМП остается плохо описанным из-за относительно ограниченного числа пациентов с этой стадией заболевания [16–18].

Чтобы избежать хирургического вмешательства или улучшить работоспособность и / или послеоперационный клинический результат у пациентов с T4, подходы к лечению включают консервативные мультимодальные стратегии, а также неоадьювантную химиотерапию отдельно или в сочетании с лучевой терапией. Тем не менее, у пациентов с раком мочевого пузыря, интенсивно растущим в эндопельвиальной области, консервативное лечение редко гарантирует достаточный контроль первичной опухоли. Когда

цистэктомия спасения становится необходимой из-за серьезных осложнений, которые являются результатом неконтролируемой локальной ситуации, эта процедура, вероятно, будет связана с повышенной заболеваемостью и значительным ухудшением клинического исхода. Напротив, когда ответ на химиотерапию во время неоадьювантной концепции недостаточен, дальнейший рост опухоли может помешать работоспособности первичной опухоли. Кроме того, системное химиотерапевтическое лечение до операции способно повысить смертность, связанную с цистэктомией [14–21].

Стоит отметить, что за последние три десятилетия не было достигнуто значительных успехов, но новые достижения, такие как иммунотерапия и таргетная терапия, обещают в будущем значительно изменить на статус-кво. Чтобы понять, как лучше всего помочь пациентам сегодня, и оценить возможные взаимосвязи между сегодняшними и завтрашними терапиями, необходим хорошо продуманный анализ наших текущих знаний о естественной истории этого болезненного состояния, доступных стратегий лечения и возможных терапевтических методов, альтернативы для этой группы пациентов [18, 19, 22, 23]. В частности, остаются вопросы относительно долгосрочной выживаемости и выбора случаев для хирургического вмешательства.

Цель исследования: оценить эффективность консолидирующей хирургии при раке мочевого пузыря cT4b, учитывая опыт цистэктомии с точки зрения клинических и онкологических результатов.

Материалы и методы

В исследование включено 29 пациентов с РМП, подвергнутых паллиативной цистэктомии (ПЦ) и 404 больных после радикальной цистэктомии (РЦЭ) с лимфаденэктомией и различными методами деривации мочи в период 1995 – 2019 года. Ни один больной не получал неоадьювантную химиотерапию. Ведущими показателями, которые определяли паллиативность лечения были крайние стадии развития онкологического процесса (наличие стадии T4b), распространённость поражения лимфоузлов (N3), наличие метастазов (M1) и низко- и недифференцированные по гистологической структуре опухоли (G3–4), как наиболее агрессивные формы переходо-клеточного рака. Пациентам стадию T4b устанавливали в соответствии с классификацией TNMG, при наличии фиксированной и неподвижной опухоли при бимануальном исследовании

под наркозом и/или при определении прямой инвазии в соседние органы (за исключением предстательной железы, влагалища и матки) по данным СКТ/МРТ малого таза. Всем больным ПЦ выполнили одной хирургической бригадой. Для морфологической оценки удаленные образцы обрабатывали в соответствии со стандартами патологических исследований макропрепаратов, которые анализировали штатные патологами. Окончательная патологическая стадия определялась как наибольшая из предоперационных клинических и патологических стадий. Положительный хирургический край расценивали как наличие опухолевых клеток в краях резекции удаленного органокомплекса.

Представленная группа больных оперировалась в те годы, когда эффективность неоадьювантной химиотерапии не была доказана, а участи больных она была противопоказана в связи с имеющейся коморбидностью. Адьювантная химиотерапия проведена у 18 больных, в остальных случаях не проводилась ввиду также имеющейся коморбидности.

Последующее наблюдение пациентов после ПЦ проводили в соответствии с институциональными протоколами: как правило пациенты наблюдались каждые 3 – 4 месяца в течение 1 года, каждые полгода в течение 2 года и ежегодно после этого. Визиты состояли из физического осмотра, лабораторных анализов, включая печеночные тесты и щелочную фосфатазу, СКТ грудной клетки и ультразвуковое исследование почек, СКТ-исследование брюшной полости и таза с контрастированием проводили ежегодно. Дополнительную рентгенологическую оценку, такую как сканирование костной системы, выполняли по показаниям.

Клинические исходы оценивали от даты операции до даты смерти или последнего наблюдения. Причину смерти больных определяли по результатам наблюдения как смерть в результате прогрессии заболевания (наличие местного рецидива или отдаленных метастазов опухоли) или смерть от других причин, не связанных с РМП.

Статистический анализ был проведен при помощи программы Statistica 7.0. Различия в распределениях вариант наблюдения по нескольким градациям признаков оценивали по критерию Фишера и «Хи-квадрат», используя абсолютные значения частот, в модуле непараметрической статистики. Кроме того, сравнение альтернативных показателей, представленных в виде процентов, проводили по критерию t Стьюдента — с помощью дифференцировочного теста в модуле описательной статистики. Расчет показателей вы-

живаемости по годам наблюдения выполняли по методике Kaplan-Meier с учётом последовательного выбывания из анализа больных, ушедших из-под наблюдения или прошедших лишь частичный срок наблюдения в рамках общего срока исследования. Кривые функции общей выживаемости пациентов после ПЦ и остальных больных РМП рассчитывали по 5 критериям: Гехана-Вилкоксона, F-критерию Кокса, Кокса-Ментела, Вилкоксона-Пето, Лог-ранговому критерию. Во всех случаях сравнения результаты различий считали статистически достоверными при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Все больные, которым выполнена ПЦ были мужчинами со средним возрастом $58,7 \pm 1,7$ лет (LQ: 26, UQ: 74), при этом достоверных отличий от группы пациентов подвергнутых радикальной цистэктомии выявлено не было ($59,5 \pm 0,5$ лет; $p > 0,05$). Показатели по критериям TNMG у пациентов с РМП, полученные до и после ПЦ показаны в таблице.

Ранжирование показателей TNMG среди 29 больных показывает, что только у 10 пациентов до операции была выявлена стадия T4b. При подробном анализе среди этих больных у 2 выявлены метастазы (M1), у 6 человек — поражённость ЛУ, в стадии N2 — у 2 и N3 — у 4 пациентов соответственно, а также G3 — у 6 и G4 — у 1 из этих 10 больных.

Кроме того, определены значительные различия в степени выраженности базовых показателей развития онкопроцесса по данным «до» и «после» выполнения ПЦ — в сторону повышения стадии заболевания по большинству критериев после патоморфологического исследования. Например, по критерию T после ПЦ выявлено значительно меньше (в 4 раза) пациентов с РМП в стадии T3b, зато вдвое увеличилась доля лиц со стадией — T4b ($p < 0,05$). При этом в 3,5 раза ($p < 0,05$) возросло количество пациентов с регионарным поражением лимфатических узлов (стадия N3) и определено значительно большее число больных с низко- и недифференцированными опухолями — 89,7% против 67,0% соответственно. Распределение пациентов по критерию M не изменилось: только у 10 из них (у 34,5%) подтвердилось наличие метастазов и после ПЦ. В целом же, распределения этой группы пациентов по 3 основным критериальным характеристикам РМП после ПЦ оказались более тяжёлыми, чем они представлялись до операции: по критерию T (Хи-квадрат = 18,82, $p = 0,00081$), по критерию

Таблица. Показатели пациентов по критериям TNMG
Table. Indicators according to TNMG criteria in patients

№	Показатели Indicators	До ПЦ Before PC		После ПЦ After PC	
		Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
1	T2a	–	–	1	3,4
2	T2b	2	6,9	1	3,4
3	T2(ab)	2	6,9	–	–
4	T3a	–	–	1	3,4
5	T3b	13	44,8	3	10,3*
6	T4a	2	6,9	3	10,3
7	T4b	10	34,5	20	69,2*
8	Tis (Cis)	1	3,4	3	10,3
9	N0	16	55,2	9	31,0
10	N1	1	3,4	2	6,9
11	N2	8	27,6	4	13,8
12	N3	4	13,8	14	48,3*
13	M0	19	65,5	19	65,5
14	M1	10	34,5	10	34,5
15	G1	2	6,9	–	–
16	G2	7	24,1	3	10,3
17	G3	16	55,2	18	62,1
18	G4	4	13,8	8	27,6

Примечание: ПЦ — паллиативная цистэктомия

Note: PC — palliative cystectomy

N (Хи-квадрат = 14,09, $p = 0,00087$) и критерию G (Хи-квадрат = 14,22, $p = 0,00082$), что подтверждало обоснованность выбора для этого контингента пациентов паллиативной тактики выполнения цистэктомии. Однако, вероятно, не только характеристики развития опухолевого процесса влияют на определение выбора паллиативного вида операции. Таким образом дооперационно планировалось выполнение ПЦ только у 10 пациентов, тогда как после проведения РЦЭ она носила паллиативный характер в 29 случаях.

Помимо более «тяжёлых» характеристик течения РМП больные, которым выполнялась ПЦ, достоверно отличались от остальных пациентов с проведенной РЦЭ по продолжительности периода от момента постановки диагноза РМП до даты операции (38,7 против 17,4 месяцев), по среднему числу циклов лучевой терапии (24,1 против 10,1) и по среднему числу проведенных этим больным резекций МП до РЦ (69,0 против 24,5) на 100 больных. Также у больных с ПЦ втрое чаще выполнялась эпицистостомия (24,1% против 7,7%), операции на брюшной полости и малом тазу (106,9 против 46,3 операций на 100 больных), а общее количество оперативных вмешательств до выполнения цистэктомии было вдвое больше в подгруппе ПЦ (158,6 против 76,0

операций на 100 больных), чем в остальной группе больных ($p < 0,05$). В подгруппе ПЦ достоверно чаще диагностировалась анемия (у 79,3% против 41,3%) при достоверно более низких средних уровнях гемоглобина, как следствие мочепузырного кровотечения, выявлялся одно- и двухсторонний гидронефроз, поражение опухолевым процессом шейки МП и простатического отдела уретры, а также более часто отмечалось развитие микроциста, что также свидетельствует о глубокой инвазии опухоли и прогрессировании онкологического процесса у исследуемых пациентов.

Важно подчеркнуть, что сопоставление коэффициентов дооперационной коморбидности пациентов подвергнутых ПЦ и РЦЭ по симптомам Чарлсона и Чарлсона-скорректированного на возраст не выявляло достоверных различий, при этом число всех дооперационных хирургических вмешательств, урологических осложнений и уровень анемии, сопутствующих хронических заболеваний в анамнезе, были достоверно выше у больных с ПЦ: $10,9 \pm 0,9$ против $7,6 \pm 0,2$ случая на 1 больного в группе РЦЭ ($p < 0,05$). Все это подтверждает «тяжесть» больных из подгруппы ПЦ не только по основным онкологическим характеристикам РМП, но и по своему общему состо-

янию, также побуждающего хирурга выбирать тактику выполнения ПЦ.

Онкологический статус и общее состояние пациентов вынуждали хирурга после ПЦ выполнять наружные способы уродеривации: 24 из 29 (82,8%) пациентов; в группе пациентов с РЦЭ этот способ применяли значительно реже — у 153 из 404 пациентов, т.е. в 37,8% ($p < 0,05$). При этом в 12 (41,4%) случаях выполняли чрескожную пункционную нефростомию (ЧПНС), в 11 (37,9%) — уретерокутанеостомию и в 1 случае (3,4%) — операцию по Bricker. Из других 5 пациентов в 3 случаях (10,3%) выполнена ортотопическая деривация мочи (2 операции по Studer и 1 инвертированная илеоцистопластика), у 1 пациента сформирован гетеротопический резервуар (Kock pouch в модификации) и ещё у одного — применён способ внутренней деривации мочи (Mainz pouch II).

По данным нашего исследования различия в основных результатах лечения оказались не в пользу пациентов с ПЦ, что представлялось вполне ожидаемым. Так, за период наблюдения подавляющая часть пациентов — 24 из 29 (82,8%) — умерли, тогда как в группе после РЦЭ умерли только 34,0% пациентов ($p < 0,05$); соответственно, выживших оказалось в 5 раз меньше — только 10,3% против 50,4% в группе сравнения ($p < 0,05$). Различий в уровне послеоперационной летальности не было выявлено ($p > 0,05$): в обоих случаях (3,4% и 3,0%) она была сопоставима с данными современной литературы. Это в определенной мере отражает равную степень безопасности выполнения цистэктомии у пациентов с РМП в стадии T4b в сравнении с больными подвергнутыми радикальной цистэктомии.

Основная причина смерти у пациентов после ПЦ — в 22 случаях из 24 (91,7%) — канцерспецифическая, т.е. из-за продолженного роста опухоли и ее прогрессии; 1 пациент из этой группы умер от острого инфаркта миокарда и ещё 1 — от хронической почечной недостаточности в терминальной стадии. Среди пациентов с РЦЭ канцерспецифическая причина смерти определялась у 77 из 137 умерших (56,2%) пациентов, что с высокой вероятностью ($p = 0,0003$) указывает на значимость стадии РМП в исходе лечения пациентов с ПЦ.

Общая средняя продолжительность наблюдаемого периода жизни в группе пациентов с ПЦ была в 3,5 раза ниже средней продолжительности жизни больных в группе РЦЭ (15,7 против 53,0 месяцев), а средняя продолжительность

жизни умерших пациентов — меньше в 2 раза (14,1 против 29,8 месяцев; все $p < 0,05$). Продолжительность наблюдения выживших в группе с ПЦ колеблется от 3 до 51 месяцев с медианой в $25,7 \pm 13,9$ против $73,9 \pm 3,9$ месяцев в группе РЦЭ у выживших пациентов ($p < 0,05$).

На рисунке 1 представлена общая выживаемость больных после ПЦ в сравнении с группой больных после РЦЭ.

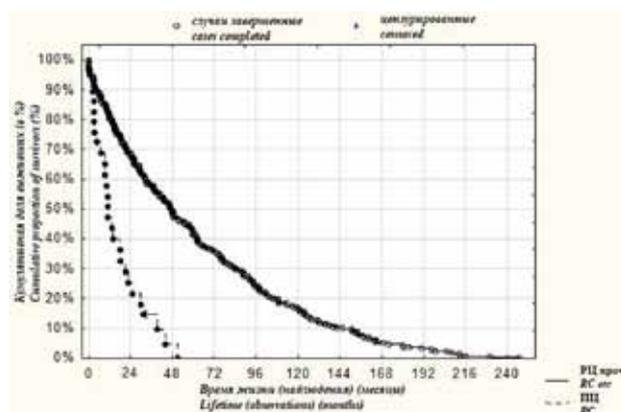


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов после паллиативной и радикальной цистэктомии
Figure 1. Overall survival in patients with bladder cancer after PC and RCE

Общий период наблюдений за пациентами, перенесшими ПЦ, практически завершается 4 годами (несколько больше 48 месяцев), тогда как в группе пациентов с другими видами РЦ после 4 лет еще остается не менее 50% выживших. В целом, достоверность различий в кривых функции общей выживаемости пациентов после ПЦ и больных после РЦЭ подтверждается по всем 5 критериям (Гехана-Вилкоксона, F-критерию Кокса, Кокса-Ментела, Вилкоксона-Пето, Логранговому критерию) с вероятностью ошибки от $p = 0,00001$ до $p = 0,00009$.

Анализируя график функции канцерспецифической выживаемости больных РМП после ПЦ, можно отметить его сходство с графиком общей выживаемости больных этой группы и общее завершение периода наблюдений (времени жизни) этой группы к 4 годам (рис. 2).

Однако из анализа графика на рисунке 2 видно, что через 2 года (24 месяца) в группе пациентов, перенесших ПЦ, остается более 15% выживших, что может свидетельствовать о возможности применения данного вида лечения у больных с последней стадией РМП.

Структура отдаленного метастазирования и продолженного роста опухоли представлена на рисунке 3.

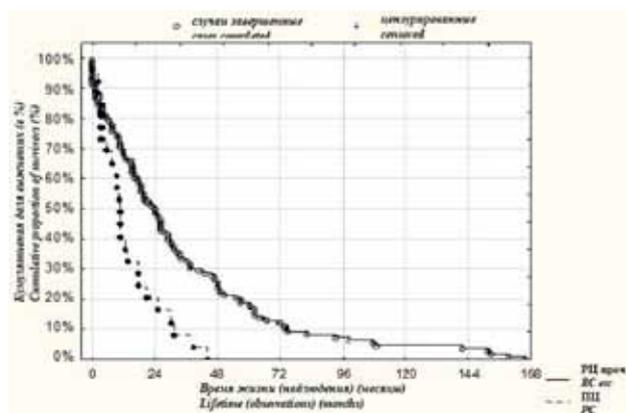


Рисунок 2. Канцерспецифическая выживаемость пациентов после паллиативной и радикальной цистэктомии

Figure 2. Cancer-specific survival in patients after PC and RCE

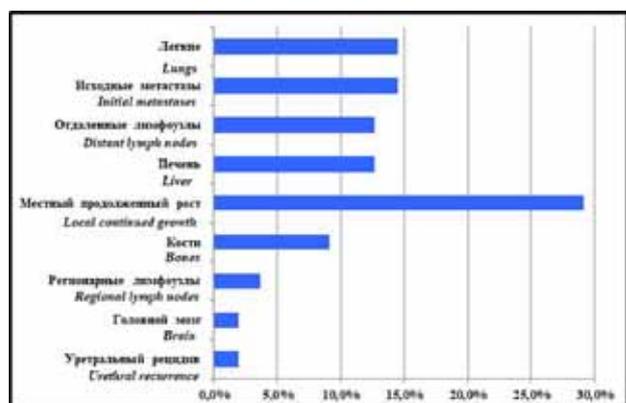


Рисунок 3. Структура отдаленного метастазирования и продолженного роста опухоли у пациентов, перенёвших паллиативную цистэктомию

Figure 3. The structure of distant metastasis and continued tumour growth in patients undergoing PC

Анализ показывает, что наиболее частыми случаями рецидивов у пациентов, перенесших ПЦ, был продолженный рост опухоли (1/5 всех случаев). В 14,5% случаев отмечены исходные метастазы в легких. У 12,7% пациентов имели место метастазы в отдаленных лимфоузлах и метастазы в печень. Еще в 9,1% выявлены метастазы в кости, 3 случая метастазов в регионарные лимфоузлы, и по 1 случаю — метастазов в уретру и в головной мозг. Наибольшее количество в процентном отношении составил продолженный рост опухоли — 29,1% случаев.

Все выше описанное отражает тенденции развития патологического процесса в поздних стадиях РМП и вполне сопоставимо с данными литературы: самая низкая выживаемость, самая высокая смертность, самая высокая

частота рецидивов у пациентов с РМП в поздних стадиях.

Обсуждение

Несмотря на большой объём современной литературы по результатам радикальной цистэктомии, имеются только ограниченные данные о пациентах с РМП рТ4b, частично из-за ограниченного числа пациентов подвергнутых паллиативной цистэктомии с этой патологической стадией и предполагаемой прогностической однородностью этой подгруппы. При этом цистэктомия обычно не рассматривается большинством практикующих урологов для пациентов с опухолями сТ4b. Мы применили агрессивный подход к лечению таких пациентов путем выполнения паллиативной цистэктомии без предоперационной химиотерапии и наши результаты демонстрируют, что у некоторых из пациентов может быть достигнут устойчивый ответ до 48 месяцев.

Пациенты с рТ4b, у которых была лимфоваскулярная инвазия и/или метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, имели значительно худшую выживаемость, чем те, у кого определялась стадия N0, что соответствует полученным результатам нашего исследования. Таким образом, в запущенных случаях заболевания метастатический потенциал связан с худшим исходом [24]. Помимо диссеминации опухолевых клеток, местный контроль заболевания в виде возможности полной резекции является важным предиктором выживаемости у пациентов с РМП рТ4. Положительный край в случаях рТ4b является вторичным по отношению к хирургической технике, патологической оценке удаленных образцов или степени опухоли. Хотя первая из этих причин может быть изменена, последняя иногда является неизбежной, поскольку резекция за пределами определенного уровня может привести к развитию недопустимых осложнений и/или смертности. Как мы и ожидали, в нашем исследовании у пациентов в подгруппе с рТ4b была значительно хуже выживаемость, чем у больных подвергнутых РЦЭ, что также коррелирует с данными зарубежных исследований [24]. Неудивительно, что наличие патологического узлового метастазирования и наличие положительных хирургических краев предсказывали плохую выживаемость в этой группе пациентов. Оба этих фактора продемонстрировали высокую степень прогнозирования в других исследованиях [2, 6, 25].

Наши результаты показывают, что хирургическая экстирпация может быть эффективной в избранной группе пациентов с cT4b уротелиальным раком мочевого пузыря, что соотносится с данными полученными P.C. Black et al. [26].

Следует подчеркнуть, что пациенты, о которых мы сообщаем, являются селективной группой. Не все пациенты с клиническим раком мочевого пузыря T4b будут кандидатами на цистэктомию. Кроме того, мы рассматривали только тех пациентов, которые были подвергнуты только цистэктомии, причем в ряде случаев для смягчения местных симптомов, тогда как ряд авторов показывают устойчивые результаты до 60% в течение 5 лет при комбинированной терапии (неoadъювантная химиотерапия + цистэктомию) [27]. Таким образом мы не можем оценить, какая доля наших пациентов с карциномой мочевого пузыря cT4b, ответила бы адекватно на предоперационную химиотерапию, чтобы обеспечить улучшение хирургических результатов путем понижения патологической стадии T. Так в серии зарубежных исследований пациенты с понижением стадии рака имели долгосрочную выживаемость, несмотря на наличие заболевания cT4b. Это перекликается с результатами исследований, оценивающих неoadъювантную химиотерапию при резектабельном заболевании [1, 2], а также аналогично отчетам по хирургии после химиотерапии [27].

Кроме того, в международных исследованиях больных с прогрессирующей карциномой мочевого пузыря, получавших химиотерапию в стадии cT4b без регионарного или отдаленного метастазирования показано, что часть этих пациентов подверглась ПЦ с медианой выживаемости 13,4 месяцев, что сопоставимо с нашими данными. Так, медиана выживаемости больных нашего центра составила 15,7 месяцев без применения неoadъювантной химиотерапии [28]. Примечательно, что в исследовании H.W. Herr et al. сообщили о 10 пациентах с полным ответом на химиотерапию, но которые отказались от операции, и в результате только 1 из них прожил до 3 лет (8%) [25].

Кроме того, клиническая эффективность мультимодальной стратегии сохранения мочевого пузыря для управления мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря неоднократно описывалась для аппроксимации радикальной цистэктомии. Хотя этот подход может быть приемлемым вариантом для отдельных пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря [29–32], было показано, что он вызывает тяже-

лые местные осложнения со значительным отрицательным влиянием на качество жизни в не отобранных группах пациентов [33–35]. Дополнительные аргументы, которые ставят под сомнение ценность такого подхода, включают увеличение смертности и морбидности после химиотерапии, а цистэктомию становится необходимой в случае развития серьезных локальных осложнений из-за недостаточного контроля опухоли [34]. Безрецидивная, а также долгосрочная выживаемость были значительно больше в группе с применением ПЦ [33].

При достаточном локальном контроле опухоли, достигнутом с помощью цистэктомии, 50% пациентов выживают после наблюдения 20 (6 – 36) месяцев [37], что сопоставимо с данными, полученными в нашем исследовании.

Таким образом, хотя мы определили особенности, которые помогают стратифицировать прогноз у пациентов подвергнутых паллиативной цистэктомии, мы не рекомендуем отказываться от адъювантной химио- или иммунотерапии ни у одного пациента с РМП pT4b. Однако мы не можем сделать выводы о влиянии оптимизированной адъювантной терапии на этих пациентов ввиду необходимости проведения крупных проспективных исследований.

Заключение

Исследования позволяют считать, что прогноз у пациентов с РМП pT4b, как правило, плохой, особенно у пациентов с особенностями диссеминации опухолевых клеток (например, исходного отдаленного метастазирования или метастазирования в лимфатические узлы и лимфоваскулярной инвазии) и/или неэффективным локальным контролем рака.

Наши результаты свидетельствуют о том, что паллиативная цистэктомию может быть эффективной в избранной группе пациентов с РМП T4b с одинаковой безопасностью её выполнения в сравнении с РЦЭ при сохранении вероятности продолжительности жизни до 48 месяцев.

В части случаев радикальная цистэктомию носит в итоге паллиативный характер в послеоперационном периоде, что связано с неточностью стадирования процесса до выполнения РЦЭ.

Важно разработать и внедрить в практическую деятельность новые протоколы мультимодальной терапии для пациентов с РМП pT4b с целью увеличения продолжительности жизни больных и улучшения её качества.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(9):859–866. DOI: 10.1056/NEJMoa022148
2. Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, Williams D, Logothetis C. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol.* 2001;19(20):4005–4013. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.20.4005
3. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2007;51(1):137–149; discussion 149–151. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.021
4. Zehnder P, Studer UE, Daneshmand S, Birkhäuser FD, Skinner EC, Roth B, Miranda G, Burkhard FC, Cai J, Skinner DG, Thalmann GN, Gill IS. Outcomes of radical cystectomy with extended lymphadenectomy alone in patients with lymph node-positive bladder cancer who are unfit for or who decline adjuvant chemotherapy. *BJU Int.* 2014;113(4):554–560. DOI: 10.1111/bju.12520
5. Dimopoulos MA, Finn L, Logothetis CJ. Pattern of failure and survival of patients with metastatic urothelial tumors relapsing after cis-platinum-based chemotherapy. *J Urol.* 1994;151(3):598–600; discussion 600–601. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35025-5
6. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol.* 2001;165(3):811–814. PMID: 11176475
7. Васильев О.Н., Коган М.И., Перепечай В.А. Онкологические результаты первичной, спасительной и паллиативной цистэктомии при раке мочевого пузыря. *Вестник урологии.* 2017;5(1):12–19. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-12-19
8. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer.* 1989;64(12):2448–2458. DOI: 10.1002/1097-0142(19891215)64:12<2448::aid-cncr2820641209>3.0.co;2-7
9. Васильев О.Н., Перепечай В.А., Рыжкин А.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря. *Вестник урологии.* 2019;7(2):24–50. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-24-50
10. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1066–1073. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.7.1066
11. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, Loehrer PJ Sr, Trump D. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2564–2569. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.7.2564
12. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(9):859–866. DOI: 10.1056/NEJMoa022148
2. Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, Williams D, Logothetis C. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol.* 2001;19(20):4005–4013. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.20.4005
3. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2007;51(1):137–149; discussion 149–151. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.021
4. Zehnder P, Studer UE, Daneshmand S, Birkhäuser FD, Skinner EC, Roth B, Miranda G, Burkhard FC, Cai J, Skinner DG, Thalmann GN, Gill IS. Outcomes of radical cystectomy with extended lymphadenectomy alone in patients with lymph node-positive bladder cancer who are unfit for or who decline adjuvant chemotherapy. *BJU Int.* 2014;113(4):554–560. DOI: 10.1111/bju.12520
5. Dimopoulos MA, Finn L, Logothetis CJ. Pattern of failure and survival of patients with metastatic urothelial tumors relapsing after cis-platinum-based chemotherapy. *J Urol.* 1994;151(3):598–600; discussion 600–601. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35025-5
6. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol.* 2001;165(3):811–814. PMID: 11176475
7. Vasil'ev O.N., Kogan M.I., Perepechay V.A. Oncological results of primary, salvage and palliative cystectomy of bladder cancer. *Urology Herald.* 2017;5(1):12–19. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-12-19
8. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer.* 1989;64(12):2448–2458. DOI: 10.1002/1097-0142(19891215)64:12<2448::aid-cncr2820641209>3.0.co;2-7
9. Vasilyev O.N., Perepechay V.A., Ryzhkin A.V. Radical cystectomy for bladder cancer: early and late postoperative complications. *Urology Herald.* 2019;7(2):24–50. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-24-50
10. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1066–1073. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.7.1066
11. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, Loehrer PJ Sr, Trump D. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2564–2569. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.7.2564
12. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term sur-

12. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3173–3181. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.10.3173
13. Перепечай А.В., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра. *Онкоурология.* 2016;12(1):42–57. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57
14. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, Fairey A, Rendon R, Cagiannos I, Lacombe L, Lattouf JB, Bell D, Drachenberg D, Kassouf W. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int.* 2011;108(4):539–545. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09912.x
15. Svatek RS, Siefker-Radtke A, Dinney CP. Management of metastatic urothelial cancer: the role of surgery as an adjunct to chemotherapy. *Can Urol Assoc J.* 2009;3(6 Suppl 4):S228–231. DOI: 10.5489/auaj.1203
16. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svatek RS, Hegarty N, Shariat SF, Xylinas E, Schmitz-Dräger BJ, Lotan Y, Jenkins LC, Droller M, van Rhijn BW, Karakiewicz PI; International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol.* 2013;63(1):4–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.057
17. Alfred Witjes J, Lebre T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, Hernández V, Espinós EL, Dunn J, Rouanne M, Neuzillet Y, Veskimäe E, van der Heijden AG, Gakis G, Ribal MJ. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(3):462–475. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020
18. Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, Mazumdar M, Bacik J, Higgins G, Boyle MG, Scher HI, Bajorin DF. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2546–2552. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2546
19. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, Jones P, Cote R, Groshen S. 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol.* 1998;33 Suppl 4:25–26. DOI: 10.1159/000052260
20. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer.* 1998;83(1):141–147. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980701)83:1<141::aid-cnrcr19>3.0.co;2-x
21. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int.* 2005;95(9):1211–1214. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05507.x
22. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braithel FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014;515(7528):558–562. DOI: 10.1038/nature13904
23. Dreicer R, Gustin DM, See WA, Williams RD. Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy. *J Urol.* 1996;156(5):1606–1608. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)65459-4
- vival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3173–3181. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.10.3173
13. Perepechay V.A., Vasilyev O.N., Spitsyn I.M., Kogan M.I. Predictors for morbidity of radical cystectomy and different types of urine derivation: 20-year experience of a surgery center. *Cancer Urology.* 2016;12(1):42–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57
14. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, Fairey A, Rendon R, Cagiannos I, Lacombe L, Lattouf JB, Bell D, Drachenberg D, Kassouf W. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int.* 2011;108(4):539–545. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09912.x
15. Svatek RS, Siefker-Radtke A, Dinney CP. Management of metastatic urothelial cancer: the role of surgery as an adjunct to chemotherapy. *Can Urol Assoc J.* 2009;3(6 Suppl 4):S228–231. DOI: 10.5489/auaj.1203
16. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svatek RS, Hegarty N, Shariat SF, Xylinas E, Schmitz-Dräger BJ, Lotan Y, Jenkins LC, Droller M, van Rhijn BW, Karakiewicz PI; International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol.* 2013;63(1):4–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.057
17. Alfred Witjes J, Lebre T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, Hernández V, Espinós EL, Dunn J, Rouanne M, Neuzillet Y, Veskimäe E, van der Heijden AG, Gakis G, Ribal MJ. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(3):462–475. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020
18. Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, Mazumdar M, Bacik J, Higgins G, Boyle MG, Scher HI, Bajorin DF. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2546–2552. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2546
19. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, Jones P, Cote R, Groshen S. 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol.* 1998;33 Suppl 4:25–26. DOI: 10.1159/000052260
20. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer.* 1998;83(1):141–147. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980701)83:1<141::aid-cnrcr19>3.0.co;2-x
21. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int.* 2005;95(9):1211–1214. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05507.x
22. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braithel FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014;515(7528):558–562. DOI: 10.1038/nature13904
23. Dreicer R, Gustin DM, See WA, Williams RD. Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy. *J Urol.* 1996;156(5):1606–1608. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)65459-4

- tients with renal insufficiency and as salvage therapy. *J Urol.* 1996;156(5):1606–1608. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)65459-4
24. Tilki D, Svatek RS, Karakiewicz PI, Isbarn H, Reich O, Kassouf W, Fradet Y, Novara G, Fritsche HM, Bastian PJ, Izawa JI, Stief CG, Ficarra V, Lerner SP, Schoenberg M, Dinney CP, Skinner E, Lotan Y, Sagalowsky AI, Shariat SF. Characteristics and outcomes of patients with pT4 urothelial carcinoma at radical cystectomy: a retrospective international study of 583 patients. *J Urol.* 2010;183(1):87–93. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.145
25. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, Crawford ED. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2781–2789. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.024
26. Black PC, Dinney CP, Brown GA, Kassouf W, Siefker-Radtke AO, Munsell MF, Grossman HB, Kamat AM. The role of radical cystectomy in patients with clinical T4b bladder cancer. *Urol Oncol.* 2011;29(2):157–161. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.12.015
27. Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Petta-way CA, Grossman HB, Dinney CP, Swanson DA, Pisters LL. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol.* 2003;169(6):2113–2117. DOI: 10.1097/01.ju.0000067601.29966.4a
28. Fosså SD, Sternberg C, Scher HI, Theodore CH, Mead B, Dearnaley D, Roberts JT, Skovlund E. Survival of patients with advanced urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer.* 1996;74(10):1655–1659. DOI: 10.1038/bjc.1996.605
29. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3061–3071. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.027
30. Dunst J, Diestelhorst A, Kühn R, Müller AC, Scholz HJ, Fornara P. Organ-sparing treatment in muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol.* 2005;181(10):632–637. DOI: 10.1007/s00066-005-1416-5
31. Arias F, Domínguez MA, Martínez E, Illarramendi JJ, Miquelz S, Pascual I, Marcos M. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):373–378. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)00444-2
32. Chen WC, Liaw CC, Chuang CK, Chen MF, Chen CS, Lin PY, Chang PL, Chu SH, Wu CT, Hong JH. Concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(3):726–733. DOI: 10.1016/s0360-3016(03)00124-x
33. Tekin A, Aki FT, Ozen H. Radical cystectomy versus alternative treatments for muscle-confined bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 2001;33(2):357–362. DOI: 10.1023/a:1015261628978
34. Wilson JR, Urwin GH, Stower MJ. The role of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87(1):21–24. DOI: 10.1308/1478708051432
35. Lodde M, Palermo S, Comploj E, Signorello D, Mian C, Lusuardi L, Longhi E, Zanon P, Mian M, Pycha A. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2005;47(6):773–778; discussion 778–779. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.01.017
36. Mantadakis E, Panagiotidis C, Delakas D, Samonis G. Symptomatic relief of patients with advanced bladder carcinoma after regional intra-arterial chemotherapy. *Anticancer Res.* 2003;23(6D):5143–5147. PMID: 14981980.
37. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, Corvin S, Hennenlotter J, Adam M, Sievert KD, Stenzl A, Kuczyk MA. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol.* 2007;25(4):401–405. DOI: 10.1007/s00345-007-0172-9

37. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, Corvin S, Hennenlotter J, Adam M, Sievert KD, Stenzl A, Kuczyk MA. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol.* 2007;25(4):401–405. DOI: 10.1007/s00345-007-0172-9

Сведения об авторах

Олег Николаевич Васильев – к.м.н.; ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии), заведующий урологическим отделением Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0001-5642-4521

e-mail: vasilyev_on@mail.ru

Вадим Анатольевич Перепечай – д.м.н., врач-уролог высшей категории, доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; руководитель Центра урологии, заведующий урологическим отделением РКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России, Ростов-на-Дону

ORCID iD 0000-0001-6869-8773

e-mail: perepechay_va@mail.ru

Михаил Иосифович Коган – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept_kogan@mail.ru

Андрей Вячеславович Рыжкин – аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии); врач-уролог Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0001-7035-5665

e-mail: dr.ryzhkin@gmail.com

Information about the authors

Oleg N. Vasilyev – M.D., Cand.Sc.(M); Assist., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Head, Urology Division, Rostov State Medical University Clinic
ORCID iD 0000-0001-5642-4521

e-mail: vasilyev_on@mail.ru

Vadim A. Perepechay – M.D., Dr.Sc. (M); Assoc. Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Head, Urology Centre and Urology Division, Rostov Clinical Hospital, Southern District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency

ORCID iD 0000-0001-6869-8773

e-mail: perepechay_va@mail.ru

Mikhail I. Kogan – Honored Scientist of Russian Federation, M.D., Dr.Sc.(M), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept_kogan@mail.ru

Andrey V. Ryzhkin – M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Urologist, Urology Division, Rostov State Medical University Clinic

ORCID iD 0000-0001-7035-5665

e-mail: dr.ryzhkin@gmail.com

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.61-008.64-036.12-006.2:616.361-089.85

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-30-37

ISSN 2308-6424



Лапароскопическая билатеральная нефрэктомия в комбинации с минилапаротомией у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и терминальной стадией хронической почечной недостаточности

Александр Е. Лубенников, Руслан Н. Трушкин, Николай В. Морозов, Олег Н. Котенко

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»
123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

Введение. Лапароскопическая билатеральная нефрэктомия по поводу аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек по сравнению с открытой операцией имеет множество преимуществ, однако существенным недостатком является большая продолжительность вмешательства, а необходимость в создании доступа для экстрекции крупных почек минимизирует косметический эффект.

Цель исследования. Улучшить результаты билатеральной нефрэктомии у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое, ретро- и проспективное исследование, включающее 72 пациента, которым выполнена билатеральная нефрэктомия. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от характера операции: I группа (n = 42), срединная лапаротомия; II группа (n = 16), лапароскопическая операция и III группа (n = 15), комбинированная нефрэктомия (лапароскопический этап включал разделение сосудов почки и мочеточника, отделение почки от надпочечника, далее из верхнесрединной минилапаротомии почки выделялись и удалялись).

Результаты. В I группе медиана длительности операции составила 120 мин (Q1 – Q3: 110 – 150), во второй группе — 205 мин (Q1 – Q3: 192 – 267) и в третьей — 165 мин (Q1 – Q3: 145 – 175). Время операции в третьей группе было достоверно выше, чем в первой (p = 0,049) и достоверно ниже, чем во второй группе (p = 0,034). При сравнении объема интраоперационной кровопотери не было достоверной разницы между группами (p = 0,125). Достоверной разницы в частоте интраоперационных осложнений между группами не отмечено. Медиана длины доступа при лапаротомии составила 25 см (Q1 – Q3: 22 – 28), при лапароскопии 14 см (Q1 – Q3: 14 – 15) и при комбинированной операции — 16 см (Q1 – Q3: 15 – 17), различия были достоверны. Медиана койко-дня для второй группы составила 8 суток (Q1 – Q3: 7 – 9), для третьей — 9 суток (Q1 – Q3: 8 – 11).

Заключение. Комбинированная билатеральная нефрэктомия обладает всеми преимуществами лапароскопической операции, но при этом позволяет значительно сократить время операции без существенного увеличения длины хирургического доступа.

Ключевые слова: аутосомно-доминантный поликистоз почек; терминальная стадия хронической почечной недостаточности; билатеральная нефрэктомия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Вклад авторов: Александр Е. Лубенников – разработка дизайна исследования, оперирующий хирург представленных клинических случаев, статистическая обработка материала, написание текста рукописи; Руслан Н. Трушкин – отбор пациентов для исследования, разработка метода комбинированной нефрэктомии; Николай В. Морозов – оперирующий хирург представленных клинических случаев; Олег Н. Котенко – участие в определении показаний к оперативному лечению, определение методов заместительной почечной терапии.

Поступила в редакцию: 29.07.2020. **Принята к публикации:** 08.09.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Александр Евгеньевич Лубенников; тел. +7 (926) 527-34-06; e-mail: lualev@yandex.ru

Для цитирования: Лубенников А.Е., Трушкин Р.Н., Морозов Н.В., Котенко О.Н. Лапароскопическая билатеральная нефрэктомия в комбинации с минилапаротомией у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и терминальной стадией хронической почечной недостаточности. *Вестник урологии*. 2020;8(3):30-37. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-30-37>

Usage of laparoscopic bilateral nephrectomy in combination with mini-laparotomy in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage chronic renal failure

Alexander E. Lubennikov, Ruslan N. Trushkin, Nikolay V. Morozov, Oleg N. Kotenko

Moscow City Clinical Hospital No.52
123182, Russian Federation, Moscow, 3 Pekhotnaya St.

Introduction. Laparoscopic bilateral nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease has many advantages over open surgery, but a significant disadvantage is the long duration of the intervention, and the need to create access for extraction of large kidneys minimizes the cosmetic effect.

Purpose of the study. To improve the outcomes of bilateral nephrectomy in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease.

Materials and methods. Study design: a single-centre, retro- and prospective study from 2010 to March 2020, including 72 patients who underwent bilateral nephrectomy. The patients were divided into three groups depending on the nature of the operation: Group I (n = 42), midline laparotomy; Group II (n = 16), laparoscopic surgery and group III (n = 15), combined nephrectomy (the laparoscopic stage included the separation of the vessels of the kidney and ureter, separation of the kidney from the adrenal gland; then, the kidneys were mobilized and removed from the upper midline mini-laparotomy).

Results. In group I, the median duration of surgery was 120 min (Q1 – Q3: 110 – 150), in group II – 205 min (Q1 – Q3: 192 – 267) and in the third – 165 min (Q1 – Q3: 145 – 175). The operation time in the third group was significantly higher than in the first (p = 0.049) and significantly lower than in the second group (p = 0.034). There was no significant difference between the groups (p = 0.125) comparing the volume of intraoperative blood loss. There was no significant difference in the incidence of intraoperative complications between the groups. The median access length for laparotomy was 25 cm (Q1 – Q3: 22 – 28), for laparoscopy 14 cm (Q1 – Q3: 14 – 15) and combined surgery – 16 cm (Q1 – Q3: 15 – 17), the differences were reliable. The median bed-day for the second group was 8 days (Q1 – Q3: 7 – 9), for the third – 9 days (Q1 – Q3: 8 – 11).

Conclusion. Combined bilateral nephrectomy has all the advantages of laparoscopic surgery, but at the same time, it can significantly reduce the operation time without significantly increasing the length of the surgical approach.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease; end-stage renal disease; bilateral nephrectomy

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Patients' rights and bioethics rules statement. All patients signed Informed consent to participate in the study.

Contribution of authors: Alexander E. Lubennikov – the study design development, operating surgeon of the presented clinical cases, statistical processing of the material, a manuscript text writing; Ruslan N. Trushkin – selection of patients for the study, development of combined nephrectomy technique; Nikolay V. Morozov – operating surgeon of the presented clinical cases; Oleg N. Kotenko – determination of the indicators for surgical treatment, determination of methods for renal replacement therapy.

Received: 29.07.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Alexander E. Lubennikov; Tel: + 7 (926) 527-34-06; e-mail: lualev@yandex.ru

For citation: Lubennikov A.E., Trushkin R.N., Morozov N.V., Kotenko O.N. Usage of laparoscopic bilateral nephrectomy in combination with mini-laparotomy in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage chronic renal failure. *Urology Herald*. 2020;8(3):30-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-30-37>

Введение

Исторически сложилось, что открытая билатеральная нефрэктомия (БН) по поводу аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПБП), выполненная через срединную лапаротомию, ассоциируется с высокой частотой послеоперационных осложне-

ний и высоким риском летального исхода. Так, А.Н. Bennett et al. ещё в 1973 году сообщили о высокой частоте серьёзных осложнений (38%) и смертности 3% [1]. D.C. Mendelssohn et al. в 1988 году подтвердили эти данные и представили результаты лечения 35 пациентов, послеоперационная летальность составила 5% [2]. Однако последующие публикации отражают более бла-

гоприятные результаты и снижение летальности. Так, R. Król et al. в 2006 году представили результаты лечения 20 пациентов, которым выполнена открытая билатеральная нефрэктомия, летальных исходов не развилось, наиболее частыми осложнениями были травма селезёнки и тромбоз артериовенозной фистулы [3].

В 1996 году O.M. Elashry et al. впервые сообщили о 2 пациентах с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, которым была выполнена лапароскопическая нефрэктомия. Среднее время операции составило 272 мин [4]. После этого эндоскопические технологии стали широко использоваться у пациентов с АДПБ. В 2015 году китайские исследователи представили систематический обзор с мета-анализом, включающий 195 пациентов, в котором проведено сравнение лапароскопической и открытой нефрэктомии [5]. Авторы пришли к заключению, что лапароскопическая операция в среднем на 40 мин продолжительнее открытого вмешательства, при лапароскопическом доступе меньше продолжительность стационарного лечения в среднем на 3,5 суток, меньше кровопотеря (в среднем на 180 мл), разница отношения рисков переливания крови и осложнений не существенно были меньше.

С целью снижения времени лапароскопической операции, обеспечения тактильного контроля, снижения риска кровотечения с начала 2000-х годов началось использование ручной ассистенции [6]. Однако немногочисленные публикации с небольшим числом наблюдений демонстрируют, что среднее время билатеральной нефрэктомии сопоставимо с лапароскопическим доступом без ручной ассистенции, кроме этого, при использовании «руки помощи» увеличивался риск послеоперационных грыж [6–10].

Существенной проблемой лапароскопической нефрэктомии при АДПБ является вопрос экстракции почек, так как выполнение лапаротомии сводит к минимуму косметический эффект от малоинвазивного лечения. Ряд хирургов для облегчения изъятия почек, уменьшения послеоперационного разреза предлагали интракорпорально аспирировать кисты или проводить морцеляцию почки [8, 11], однако эти методики не получили широкого применения, так как ассоциировалась с повышенным риском развития перитонита и динамической кишечной непроходимости [12, 13]. Некоторые хирурги при отсутствии подозрения на почечно-клеточный рак предлагают уменьшать почку интракорпорально путём разрыва стенок кист (при использовании «руки помощи») и опорожнения содержимого в живот [7], другие — предостерегают от такого

метода, так как подобная методика повышает риск кишечной непроходимости и перитонизма [14]. Существенным контраргументом интракорпорального разрыва кист является тот факт, что у пациентов с АДПБ, получающих лечения гемодиализом, высок риск почечно-клеточного рака и существует риск диссеминации не диагностированной опухоли [15].

Цель исследования: улучшить результаты билатеральной нефрэктомии у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный (случай-контроль) и проспективный характер, включало 73 пациента, которым при АДПБ выполнена билатеральная нефрэктомия. Ретроспективный анализ включал 58 пациентов, оперированных в период с 2010 по март 2020 года. Первую группу, 42 больных, составили пациенты, которым проведена срединная лапаротомия. Во вторую группу вошли 16 пациентов, которым выполнена лапароскопическая БН. Третью группу, анализируемую проспективно, составили 15 пациентов, которым проведена комбинированная БН. Демографические данные и распределение показаний к операции отражены в таблице.

Лапаротомию выполняли преимущественно по экстренным показаниям при инфицированных кистах почек с наличием системной воспалительной реакцией, в то время как лапароскопическую и комбинированную БН проводили преимущественно в плановом порядке, при этом основным показанием была предтрансплантационная подготовка пациентов.

Открытую операцию проводили из срединного лапаротомного доступа. Во время операции во всех случаях использовали электрохирургический блок с компьютерным управлением («LigaSure», Швейцария). Лапароскопическую нефрэктомию осуществляли по классической методике поочередно с каждой стороны с поворотом пациента в латеропозицию. Удаление почек при лапароскопии производили из срединного доступа в эпигастрии, либо из поперечного надлобкового доступа. Длину разреза при лапаротомии проводили с учётом длины почки, при лапароскопии с учётом диаметра почки, который измеряли при магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии.

Суть комбинированной операции заключается в лапароскопической мобилизации нисходящего или восходящего отделов толстого кишеч-

Таблица. Характеристика пациентов
Table. Patient demographics

Характеристики <i>Demographics</i>	I группа – ОБН <i>Group I – OBN</i> (n = 42)	II группа – ЛБН <i>Group II – LBN</i> (n = 16)	III группа – КБН <i>Group III – CBN</i> (n = 15)
Возраст, лет <i>Age, years</i>	55,8 ± 10,7	53,8 ± 9,4	56,9 ± 9,7
Мужчин (n) <i>Men (n)</i>	20 (47,6%)	7 (43,8%)	8 (53,3%)
Женщин (n) <i>Women (n)</i>	22 (52,4%)	9 (56,3%)	7 (46,7%)
Подготовка перед трансплантацией почки (n) <i>Lead-up before kidney transplantation (n)</i>	4 (9,5%)	10 (62,5%)	9 (60%)
Инфицированные кисты, пиелонефрит (n) <i>Infected cysts, pyelonephritis (n)</i>	30 (71,4)	2 (12,5%)	2 (13,3%)
Кровоизлияние в кисты (n) <i>Hemorrhage into cysts (n)</i>	8 (19,1%)	4 (25%)	4 (26,7%)

Примечания: ОБН — открытая билатеральная нефрэктомия; ЛБН — лапароскопическая билатеральная нефрэктомия; КБН — комбинированная билатеральная нефрэктомия

Notes: OBN — open bilateral nephrectomy; LBN — laparoscopic bilateral nephrectomy; CBN — combined bilateral nephrectomy

ника, выделении почки по медиальному краю и в области нижнего полюса, затем производится выделение почечных сосудов, их клипирование или перевязка. Далее проводится выделение и рассечение мочеточника, отделение почки от надпочечника. Этот этап проводится с двух сторон. После этого выполняется верхнесрединная лапаротомия, длиной сопоставимой с диаметром почки. Ранее мобилизованный отдел толстого кишечника выводится в рану. Далее проводится выделение почки по латеральному краю, по задней поверхности и в области верхнего полюса справа и слева в пределах фасции Герота под визуальным контролем с последующей экстракцией почек. При необходимости острой диссекции почки от окружающих тканей использовали «LigaSure». Для удобства проведения данного этапа мы применяли широкие печёночные зеркала для ретракции передней брюшной стенки и налобный осветитель. Важным моментом является планирование лапароскопического этапа вмешательства, а именно, осведомлённость о количестве основных и дополнительных сосудов почки. Всем пациентам перед операцией производили мультиспиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастным усилением (МСКТ) и оценивали сосудистую фазу в режиме реконструкции (рис. 1).

Для статистической обработки использовали программу SPSS 26 версии (IBM, USA). Большинство количественных данных отличались от нормального распределения, в связи с чем при-

меняли критерий Краскела-Уоллиса, а для категориальных показателей — χ^2 критерий Пирсона. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.



Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением, артериальная фаза

Figure 1. Multi-spiral computed tomography with intravenous contrast enhancement, arterial phase

Результаты

При сравнении трёх групп в зависимости от длины почки установлено, что различия наблюдались только между пациентами I группы и II группы ($p = 0,036$), но разница была не суще-

ственной. У пациентов, которым выполнена открытая операция медиана длины почки оставила 25 см (Q1 – Q3: 22 – 28), а при проведении лапароскопии — 22,5 см (Q1 – Q3: 20 – 24,5).

При сравнении в трёх группах длительности операции установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Время операции при лапаротомии было меньше по сравнению с лапароскопическим и комбинированным вмешательством. В I группе медиана длительности операции составила 120 мин (Q1 – Q3: 110 – 150), во второй группе — 205 мин (Q1 – Q3: 192 – 267) и в третьей — 165 мин (Q1 – Q3: 145 – 175) (рис. 2).

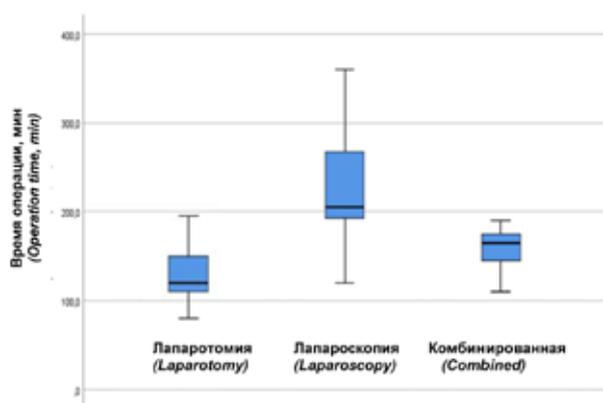


Рисунок 2. Длительность оперативного вмешательства
Figure 2. Duration of the surgery

Длительность операции в третьей группе была достоверно выше, чем в первой ($p = 0,049$) и достоверно ниже, чем во второй группе ($p = 0,034$).

При сравнении объёма интраоперационной кровопотери не было достоверных различий между группами ($p = 0,125$). В первой группе медиана кровопотери составила 350 мл (Q1 – Q3: 300–500), во второй — 250 мл (Q1 – Q3: 200–325), в третьей — 350 мл (Q1 – Q3: 300 – 425). Кровопотеря более 1000 мл отмечена у 4 (9,5%) пациентов I группы, у 2 (12,5%) больных II группы, в III группе такой высокой кровопотери не наблюдали. Статистической разницы между группами пациентов в частоте кровопотери более 1000 мл не выявили ($p = 0,401$).

Принимая во внимание то, что пациенты первой группы в подавляющем большинстве были оперированы в экстренном порядке и часть больных на момент вмешательства уже находилась на стационарном лечении, мы исключили эту группу из оценки длительности стационарного лечения. При сравнении пациентов второй и третьей групп не выявлено статистической раз-

ницы в продолжительности стационарного лечения. Медиана койко-дня для второй группы составила 8 суток (Q1 – Q3: 7 – 9), для третьей — 9 суток (Q1 – Q3: 8 – 11).

Наиболее частым интраоперационным осложнением было умеренное кровотечение из селезёнки в результате её декапсуляции при мобилизации верхнего полюса левой почки. Во всех случаях проведена спленэктомия. Несмотря на то, что при сравнении трех групп не было статистической разницы в частоте спленэктомии ($p = 0,086$), у пациентов первой группы осложнение развивалось чаще и отмечено в 10 (23,8%) случаях, во второй группе не было ни одного случая, а в третьей группе спленэктомия проведена у 2 (13,3%) больных.

Интраоперационная травма кишечника произошла у 3 пациентов (у 2 из I группы и у одного из II группы). В первой группе в одном случае, в связи с агрессивной мобилизацией нисходящего отдела толстого кишечника из-за спаечно-рубцового процесса, через трое суток развился некроз дистального отдела поперечно-ободочной кишки, нисходящего отдела толстого кишечника в проксимальных отделах, была выполнена гемиколэктомия слева, сформирована колостома. У второй пациентки первой группы, при мобилизации почки в условиях реактивного паранефрита на фоне инфицированных кист, произошла перфорация селезёночного изгиба толстой кишки, также была проведена гемиколэктомия и колостома. Во второй группе у одного пациента произошла не идентифицированная микроперфорация толстой кишки в области печёночного изгиба, проведена релапаротомия на четвертые сутки, выполнена петлевая колостома с перфоративным отверстием.

В одном случае при выполнении лапароскопической БН был вскрыт левый плевральный синус по причине выраженного спаечно-рубцового процесса в области верхнего полюса почки, где локализовалась крупная киста с толстыми стенками, с воспалительной инфильтрацией окружающих тканей.

При сравнении длины послеоперационного разреза в трех группах получена статистически достоверная разница ($p < 0,001$). Медиана длины доступа при лапаротомии составила 25 см (Q1 – Q3: 22 – 28), при лапароскопии 14 см (Q1 – Q3: 14 – 15) и при комбинированной операции — 16 см (Q1 – Q3: 15 – 17). Разница в длине доступа у пациентов II и III групп была незначительная — 2 см.

В рамках данной работы мы не оценивали необходимость в наркотических анальгетиках

после операции в зависимости от хирургического доступа, так как согласно протоколам нашего учреждения, практически всем пациентам в раннем послеоперационном периоде, в течение 72 часов, проводилось непрерывное введение в эпидуральное пространство ропивакаина 2 мг/мл.

Обсуждение

Неоспоримым преимуществом лапароскопического доступа по сравнению с лапаротомией является более быстрая послеоперационная реабилитация пациентов, сокращение сроков стационарного лечения [5, 16]. Однако недостатком малоинвазивного пособия является удлинение продолжительности вмешательства по сравнению с лапаротомией в среднем на 40 мин [5]. Использование «руки помощи» по данным немногочисленных источников не позволило существенно сократить время операции [5, 17]. Помимо этого, существует сложность в извлечении крупных почек. Для решения этой проблемы предлагалось несколько способов: морцелляция почки [11, 16, 18], аспирация кист [8], уменьшение почки интракорпоральным разрывом кист при использовании «руки помощи» [7]. Однако ни одна из методик не нашла широкого применения ввиду риска осложнений. Для удаления почек чаще используется расширение разреза для установки параумбиликального порта, формирование доступа по Пфанненштилю, либо выполняется срединный доступ [5, 16].

Учитывая необходимость формирования доступа для извлечения почек после лапароскопии, мы решили объединить два метода хирургического лечения. Преимущество лапароскопического этапа, на котором осуществляется мобилизация толстого кишечника, доступ в забрюшинное пространство, выделение почечных сосудов, мочеточника и отделение медиального края почки от надпочечника заключается в пре-

цизионной работе за счёт увеличения видеокамеры. Важным моментом является адекватная мобилизация толстого кишечника, пересечение селезёночно-ободочной связки, треугольной связки печени. Дальнейшее выделение почки от окружающих тканей через малый лапаротомный доступ позволяет сократить время операции, при этом длина разреза не была достоверно выше, чем при лапароскопическом вмешательстве. Наш опыт показывает, что при отсутствии выраженных воспалительных изменений в кистах почек, прилежащих к паранефрию, выделение почки производится достаточно легко, а кровотечения из окружающих тканей, как правило, не бывает. Однако, учитывая, что выделение почки по задней и латеральной поверхности большей частью происходит вслепую, необходимо быть абсолютно уверенным в отсутствии добавочных сосудов. Поэтому перед комбинированной БН мы всем пациентам проводим МСКТ с внутривенным контрастным усилением и сосудистой реконструкцией.

Используя данный подход мы сократили время операции на 40 мин по сравнению с лапароскопическим вмешательством, при этом сохранили преимущества малоинвазивного лечения.

Заключение

Объём кровопотери, частота интраоперационных осложнений достоверно не связаны с доступом, через который осуществляется билатеральная нефрэктомия при АДПБП. Недостатком лапароскопической БН можно считать большую длительность вмешательства по сравнению с открытой операцией и необходимость формирования доступа для извлечения крупных почек, что исключает косметический эффект лечения. Комбинированная БН позволяет сократить длительность операции при сопоставимой с лапароскопией длине послеоперационного разреза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett AH, Stewart W, Lazarus JM. Bilateral nephrectomy in patients with polycystic renal disease. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;137(5):819-820. PMID: 4583527.
2. Mendelssohn DC, Harding ME, Cardella CJ, Cook GT, Uldall PR. Management of end-stage autosomal dominant polycystic kidney disease with hemodialysis and transplantation. *Clin Nephrol.* 1988;30(6):315-9. PMID: 3072137.
3. Król R, Ziaja J, Cierniak T, Pawlicki J, Chudek J, Wiecek A, Cierpka L. Simultaneous transabdominal bilateral nephrectomy in potential kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(1):28-30. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.12.099>
4. Elashry OM, Nakada SY, Wolf JS Jr, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopy for adult polycystic kidney disease: a

REFERENCES

1. Bennett AH, Stewart W, Lazarus JM. Bilateral nephrectomy in patients with polycystic renal disease. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;137(5):819-820. PMID: 4583527.
2. Mendelssohn DC, Harding ME, Cardella CJ, Cook GT, Uldall PR. Management of end-stage autosomal dominant polycystic kidney disease with hemodialysis and transplantation. *Clin Nephrol.* 1988;30(6):315-9. PMID: 3072137.
3. Król R, Ziaja J, Cierniak T, Pawlicki J, Chudek J, Wiecek A, Cierpka L. Simultaneous transabdominal bilateral nephrectomy in potential kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(1):28-30. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.12.099>
4. Elashry OM, Nakada SY, Wolf JS Jr, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopy for adult polycystic kidney disease: a

- promising alternative. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(2):224-33. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90545-4](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90545-4)
5. Guo P, Xu W, Li H, Ren T, Ni S, Ren M. Laparoscopic Nephrectomy versus Open Nephrectomy for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129317>
 6. Rehman J, Landman J, Andreoni C, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic bilateral hand assisted nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: initial experience. *J Urol.* 2001;166(1):42-7. PMID: 11435819.
 7. Eng M, Jones CM, Cannon RM, Marvin MR. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy for polycystic kidney disease. *JLS.* 2013;17(2):279-84. <https://doi.org/10.4293/108680813X13654754535719>
 8. Whitten MG, Van der Werf W, Belnap L. A novel approach to bilateral hand-assisted laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Surg Endosc.* 2006;20(4):679-84. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0229-z>
 9. Zaman F, Nawabi A, Abreo KD, Zibari GB. Pretransplant bilateral hand-assisted laparoscopic nephrectomy in adult patients with polycystic kidney disease. *JLS.* 2005;9(3):262-5. PMID: 16121868; PMCID: PMC3015599.
 10. Mak D K C, Ilie CP, Abedin A, Gommersall L, Luscombe C, Golash A. Bilateral hand-assisted laparoscopic nephrectomy in adult polycystic kidney disease patients: a UK centre experience. *J Med Life.* 2012;5(2):226-31. PMID: 22802898; PMCID: PMC3391893.
 11. Bendavid Y, Moloo H, Klein L, Burpee S, Schlachta CM, Poulin EC, Mamazza J. Laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Surg Endosc.* 2004;18(5):751-4. <https://doi.org/10.1007/s00464-003-9172-z>
 12. Lee DI, Clayman RV. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol.* 2004;18(4):379-82. <https://doi.org/10.1089/089277904323056942>
 13. Dunn MD, Portis AJ, Elbahnasy AM, Shalhav AL, Rothstein M, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic nephrectomy in patients with end-stage renal disease and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):720-5. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70021-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70021-7)
 14. Desai PJ, Castle EP, Daley SM, Swanson SK, Ferrigni RG, Humphreys MR, Andrews PE. Bilateral laparoscopic nephrectomy for significantly enlarged polycystic kidneys: a technique to optimize outcome in the largest of specimens. *BJU Int.* 2008;101(8):1019-23. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07423.x>
 15. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W, Awad A, Hammoudi Y, Charpentier B, Durrbach A, Droupy S, Benoît G. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology.* 2009;74(3):631-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.078>
 16. Asimakopoulos AD, Gaston R, Miano R, Annino F, Mugnier C, Dutto L, Vespasiani G, Spera E, Hoepffner JL, Piechaut T. Laparoscopic pretransplant nephrectomy with morcellation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with end-stage renal disease. *Surg Endosc.* 2015;29(1):236-44. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3663-y>
 17. Verhoest G, Delreux A, Mathieu R, Patard JJ, Vigneau C, Rioux-Leclercq N, Bensalah K. Transperitoneal laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *JLS.* 2012;16(3):437-42. <https://doi.org/10.4293/108680812X13462882736178>
 18. Seshadri PA, Poulin EC, Pace D, Schlachta CM, Cadeddu MO, Mamazza J. Transperitoneal laparoscopic nephrectomy for giant polycystic kidneys: a case control study. *Urology.* 2001;58(1):23-7. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01005-6](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01005-6)
 - promising alternative. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(2):224-33. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90545-4](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90545-4)
 5. Guo P, Xu W, Li H, Ren T, Ni S, Ren M. Laparoscopic Nephrectomy versus Open Nephrectomy for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129317>
 6. Rehman J, Landman J, Andreoni C, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic bilateral hand assisted nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: initial experience. *J Urol.* 2001;166(1):42-7. PMID: 11435819.
 7. Eng M, Jones CM, Cannon RM, Marvin MR. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy for polycystic kidney disease. *JLS.* 2013;17(2):279-84. <https://doi.org/10.4293/108680813X13654754535719>
 8. Whitten MG, Van der Werf W, Belnap L. A novel approach to bilateral hand-assisted laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Surg Endosc.* 2006;20(4):679-84. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0229-z>
 9. Zaman F, Nawabi A, Abreo KD, Zibari GB. Pretransplant bilateral hand-assisted laparoscopic nephrectomy in adult patients with polycystic kidney disease. *JLS.* 2005;9(3):262-5. PMID: 16121868; PMCID: PMC3015599.
 10. Mak D K C, Ilie CP, Abedin A, Gommersall L, Luscombe C, Golash A. Bilateral hand-assisted laparoscopic nephrectomy in adult polycystic kidney disease patients: a UK centre experience. *J Med Life.* 2012;5(2):226-31. PMID: 22802898; PMCID: PMC3391893.
 11. Bendavid Y, Moloo H, Klein L, Burpee S, Schlachta CM, Poulin EC, Mamazza J. Laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Surg Endosc.* 2004;18(5):751-4. <https://doi.org/10.1007/s00464-003-9172-z>
 12. Lee DI, Clayman RV. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol.* 2004;18(4):379-82. <https://doi.org/10.1089/089277904323056942>
 13. Dunn MD, Portis AJ, Elbahnasy AM, Shalhav AL, Rothstein M, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic nephrectomy in patients with end-stage renal disease and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):720-5. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70021-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70021-7)
 14. Desai PJ, Castle EP, Daley SM, Swanson SK, Ferrigni RG, Humphreys MR, Andrews PE. Bilateral laparoscopic nephrectomy for significantly enlarged polycystic kidneys: a technique to optimize outcome in the largest of specimens. *BJU Int.* 2008;101(8):1019-23. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07423.x>
 15. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W, Awad A, Hammoudi Y, Charpentier B, Durrbach A, Droupy S, Benoît G. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology.* 2009;74(3):631-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.078>
 16. Asimakopoulos AD, Gaston R, Miano R, Annino F, Mugnier C, Dutto L, Vespasiani G, Spera E, Hoepffner JL, Piechaut T. Laparoscopic pretransplant nephrectomy with morcellation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with end-stage renal disease. *Surg Endosc.* 2015;29(1):236-44. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3663-y>
 17. Verhoest G, Delreux A, Mathieu R, Patard JJ, Vigneau C, Rioux-Leclercq N, Bensalah K. Transperitoneal laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *JLS.* 2012;16(3):437-42. <https://doi.org/10.4293/108680812X13462882736178>
 18. Seshadri PA, Poulin EC, Pace D, Schlachta CM, Cadeddu MO, Mamazza J. Transperitoneal laparoscopic nephrectomy for giant polycystic kidneys: a case control study. *Urology.* 2001;58(1):23-7. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01005-6](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01005-6)

Сведения об авторах

Руслан Николаевич Трушкин – к.м.н.; заведующий урологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы
ORCID iD 0000-0002-3108-0539

e-mail: uro52@mail.ru

Александр Евгеньевич Лубенников – к.м.н.; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы
ORCID iD 0000-0001-5887-2774

e-mail: lualev@yandex.ru

Николай Вячеславович Морозов – врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы
ORCID iD 0000-0002-4256-6083

e-mail: nikmorozov@rambler.ru

Олег Николаевич Котенко – к.м.н.; главный внештатный нефролог ДЗ г. Москвы

ORCID iD 0000-0001-8264-7374

e-mail: olkotenko@yandex.ru

Information about the authors

Ruslan N. Trushkin – M.D., Cand.Sc.(M); Head, Urology Division, Moscow City Clinical Hospital No. 52

ORCID iD 0000-0002-3108-0539

e-mail: uro52@mail.ru

Alexander E. Lubennikov – M.D., Cand.Sc.(M); Urologist, Urology Division, Moscow City Clinical Hospital No. 52

ORCID iD 0000-0001-5887-2774

e-mail: lualev@yandex.ru

Nikolay V. Morozov – M.D.; Urologist, Urology Division, Moscow City Clinical Hospital No. 52

ORCID iD 0000-0002-4256-6083

e-mail: nikmorozov@rambler.ru

Oleg N. Kotenko – M.D., Cand.Sc.(M); Chief Nephrologist, Moscow Department of Healthcare

ORCID iD 0000-0001-8264-7374

e-mail: olkotenko@yandex.ru

Is there a feasibility of pharmacotherapeutic preparation of the oral mucosa for augmentation urethroplasty?

Valery V. Mitusov, Olga V. Voronova, Mikhail I. Kogan, Zaur. A. Mirzaev,
Vladimir P. Glukhov, Beykes G. Amirbekov

Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevskiy Ln

Introduction. Augmentation urethroplasty using buccal mucosa is currently the optimal method for treating extended urethral strictures. However, this surgery is associated with a fairly high frequency of relapses and complications. One of the reasons that can determine the success or negative outcome of surgery is the morphological structure of the graft, which requires more in-depth research.

Purpose of the study. To evaluate the initial morphological state of the buccal mucosa in men and determine the feasibility of its pharmacotherapeutic preparation as a predictor of improving the quality of autograft engraftment in augmentation urethroplasty.

Materials and methods. The morphological structure of buccal mucosa fragments was studied in 20 patients with extended strictures of the spongy urethra. The objects of morphological research were intact oral mucosa before augmentation urethroplasty (1 biopsy) and mucosal fragments after 7 days of oral treatment with «Listerine» antiseptic solution (2 biopsies). The biopsy material was examined microscopically using standard staining (hematoxylin-eosin) and immunohistochemical methods.

Results. The initial histological structure of the buccal mucosa in every third patient was accompanied by inflammatory infiltration at the level of the subepithelial layer with desquamation of the epithelium. A pronounced increase and strengthening of intercellular contacts in grafts proved histologically and immunohistochemically, which was characterized by pronounced expression of antibodies throughout the thickness of the epithelial layer, after week-long handling of the oral cavity with an antiseptic. At the same time, there is a «self-organization» of the submucosal base by reducing oedema, strengthening intercellular and focal adhesion contacts, with an increase in the components of the vascular bed and the number of vascular «plumules».

Conclusion. Thus, a week-long preoperative treatment of the oral cavity allows stopping damage to the epithelium and inflammatory infiltration in the submucosal base with an improvement in its vascularization, which can be regarded as a positive factor for subsequent graft implantation.

Key words: urethral stricture; augmentation urethroplasty; preoperative preparation; morphological characteristics of the oral mucosa

Disclosure: The study had no sponsorship. The authors have declared no conflict of interest.

Authors contribution: Valery V. Mitusov – research design, data acquisition and analysis, manuscript writing; Olga V. Voronova – morphological studies and its interpretation; Mikhail I. Kogan – research design development, scientific editing of the manuscript; Zaur A. Mirzaev – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript. Vladimir P. Glukhov, Beykes G. Amirbekov – getting and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article

Received: 09.08.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Zaur A. Mirzaev; tel.: +7 (928) 966-66-10; e-mail: zaurmirzaev@list.ru

For citation: Mitusov V.V., Voronova O.V., Kogan M.I., Mirzaev Z.A., Glukhov V.P., Amirbekov B.G. Is there a feasibility of pharmacotherapeutic preparation of the oral mucosa for augmentation urethroplasty? *Urology Herald*. 2020;8(3):38-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-38-46>

Введение

Клиническая статистика последних 3-х десятилетий отмечает существенный рост числа протяженных стриктур и облитераций передней уретры (СУ), чему есть абсолютно доказанные объективные причины [1–2]. Следствием этого, в структуре методов хирургии СУ значительно увеличилось количество выполняемых аугментационных уретропластик (АУП) с

использованием тканевых лоскутов и трансплантатов [3–6].

Современная реконструкция уретры предполагает 3 вида размещения трансплантата с целью аугментации органа: вентральное, дорсо-латеральное или дорзальное. А в качестве наилучшего трансплантата (графта) признается слизистая оболочка ротовой полости, изъятая со щеки, нижней губы или подъязычной области пациента [7–9].

Показатель успешности различных техник АУП составляет 75 – 92%, а конкретный выбор методики является правом выбора оперирующего хирурга [10–12].

Несмотря на относительно высокий уровень успешности АУП, изучение отдаленных результатов (после 6 месяцев с момента операции) выявляет осложнения в 19 – 23% случаев, основными из которых являются: сужения в зонах проксимального (56 – 59%) и дистального (20 – 28%) анастомозов; 9 – 19% — контрактуры трансплантата, мочевиные свищи (4 – 6%), а также дриблинг после мочеиспускания и эректильная дисфункция [13–17].

Двумя основными причинами осложнений являются: прогрессия спонгиоза в нативной уретре после операции и исходное «качество» самого трансплантата, о чем свидетельствует ряд публикаций в последние годы [18–20]. Но как следует отметить, состояние графта перед трансплантацией практически не изучено, в частности его морфологическая структура.

Цель исследования: оценить исходное морфологическое состояние буккальной слизистой у мужчин, подлежащих оперативному лечению протяженных СУ и определить целесообразность её фармакологической подготовки для повышения качества приживления к операционному ложу.

Материалы и методы

Основу проспективного исследования составило гистологическое и иммуногистохимическое изучение буккальной слизистой у 20 больных с протяжёнными стриктурами уретры в возрасте 23 – 69 лет (медиана — 39 лет), которым предстояло выполнить аугментационную уретропластику.

Биопсийные фрагменты слизистой оболочки у каждого из больных изучены дважды:

1 биопсия — с целью оценки исходного состояния;

2 биопсия — с целью оценки терапевтического эффекта 7 дневной обработки полости рта раствором антисептика «Листерин» 3 раза в сутки, которую выполняли в ходе выполнения операции АУП. Антисептик был выбран согласно рекомендациям стоматологической ассоциации России¹ и авторами других исследований в области стоматологии [21].

Техника 1-й биопсии. Под местной анестезией 1% раствором лидокаина производили «захват» фрагмента слизистой оболочки полости рта щипцами Blakesley с прямой branшей. Отсече-

ние ткани, оказавшейся в браншах осуществляли скальпелем вокруг инструмента, получая таким образом фрагмент размером 3 x 3 мм. Биопсию проводили со стороны противоположной забору донорского фрагмента слизистой для АУП.

Техника 2-й биопсии. В ходе заготовки трансплантата при проведении АУП в одном из его краев иссекали фрагмент (3 x 3 мм) для сравнения морфологического состояния с первично взятым биоптатом слизистой.

Из биопсийных материалов изготавливали гистологические срезы толщиной 3 – 4 микрона, с последующей их окраской гематоксилин-эозином.

Иммуногистохимические исследования проводили на иммуногистостейлере LEICA BOND-MAX (Germany) с использованием оригинальных антител CD34 клон QBEnd/10 фирмы Leica Bond; Germany (ready to use) — для оценки степени васкуляризации подслизистой основы и E-Cadherin'a 3B5 фирмы Leica Bond; Germany (ready to use) — для изучения клеточной адгезии в эпителиальном пласте слизистой оболочки ротовой полости. Характер воспалительных инфильтратов определяли с помощью антител CD3 клон LN10 фирмы Leica Bond; Germany (ready to use).

Верификацию полученных результатов осуществляли с помощью светового микроскопа "LEICA DM4000B" (Германия) и увеличением: x 100, x 200, x 400.

Результаты

Исходно во всех случаях буккальная слизистая представлена рыхлым слоем многослойного плоского неороговевающего эпителия с фокальной или субтотальной десквамацией эпителиоцитов и межклеточным отёком разной степени выраженности. В ядрах эпителиоцитов имеет место сморщивание и гиперхромазия, кариорексис, апоптотические тельца, а также набухание и вакуолизация цитоплазмы в промежуточном и поверхностном слоях (рис. 1).

В подслизистой основе визуализируется рыхлая структура коллагенового каркаса с преимущественно дискретно расположенными воспалительными инфильтратами. Определяется обилие разнокалиберных сосудов, в большей степени щелевидных за счёт отёка стромы, с неравномерной, местами уплощенной, а местами гиперплазированной эндотелиальной выстилкой. Отмечается формирование сосудистых почеч, фокусов разволокнения и дистрофии коллагенового каркаса стромы (рис. 2).

¹ Постановление Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 22 апреля 2014 года, г. Москва.

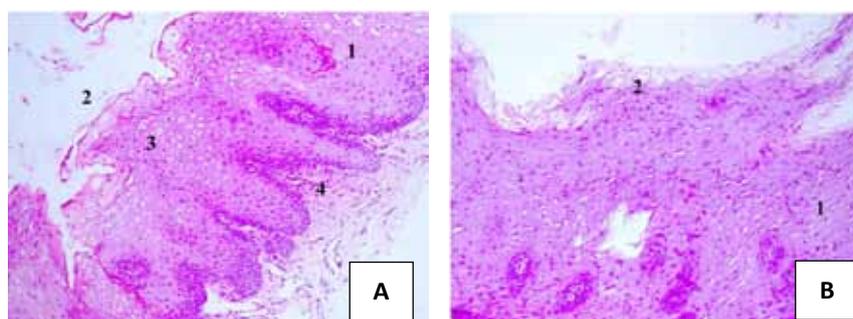


Рисунок 1. Эпителий слизистой оболочки полости рта: 1 — многослойный плоский неороговевающий эпителий; 2 — участки десквамации; 3 — дегенеративные изменения эпителиоцитов; 4 — воспалительная инфильтрация (лимфоциты, плазмocyты, гистиocyты). Окраска: Гематоксилин-эозин. Увеличение: А — х 200; Б — х 400
Figure 1. The epithelium of the mucous membrane of the oral cavity: 1 — multilayer flat non-keratinized epithelium; 2 — areas of desquamation; 3 — degenerative changes of epithelial cell; 4 — inflammatory infiltration (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes). Staining: Hematoxylin-eosin. Magn.: A — x 200; B — x 400

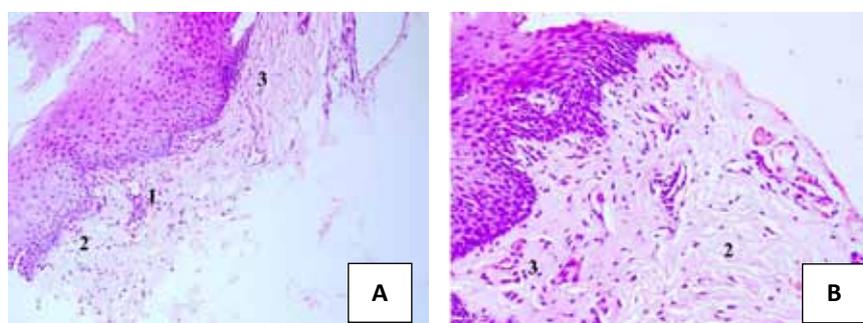


Рисунок 2. Субэпителиальный пласт слизистой оболочки полости рта: 1 — воспалительная инфильтрация (лимфоциты, плазмocyты, гистиocyты); 2 — отёк подслизистой основы; 3 — участки субэпителиального фиброза. Окраска: Гематоксилин-эозин. Увеличение: А — х 100; Б — х 400
Figure 2. The epithelial layer of the mucous membrane of the oral cavity: 1 — inflammatory infiltration (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes); 2 — oedema of the submucosa; 3 — the subepithelial areas of fibrosis. Staining: Hematoxylin-eosin. Magn.: A — x 100; B — x 400

В трети случаев выявлено наличие множественных обширных воспалительных инфильтратов с локализацией их непосредственно под базальным слоем эпителиального пласта.

После недельной фармакотерапии эпителиальный пласт имеет четкий верхний (свободный) контур с отсутствием десквамации покровного эпителия, уплотнением клеток поверхностного слоя по типу коагуляционного метаморфоза. Эпителиоциты располагаются компактно между собой на всем протяжении, с отсутствием межклеточного отёка, вакуолизации и воспалительной инфильтрации. Ядра клеток в них на большем протяжении пикнотичны, цитоплазма плотная, эозинфильная, что представлено на рисунке 3.

Качественное «улучшение» структуры эпителия скорее всего связано с изменениями подслизистой основы, где отсутствовали лимфогистиоцитарные инфильтраты и отёк, а соединительнотканная строма представлена компактно расположенными эластическими и

коллагеновыми волокнами, обилием разнокалиберных четко визуализируемых сосудов с большим количеством капилляров и сосудистых почечек (рис. 4).

В полной мере результаты гистологической картины соотносятся с результатами гистохимических исследований. Так, изначально в субэпителиальном слое, выявляется неравномерная пролиферация эндотелия капилляров с набуханием клеток и потерей межклеточных связей, что коррелирует со слабо выраженной экспрессией E-кадгерина в эпителиоцитах, а также с тенденцией ее снижения, вплоть до полной потери в поверхностных отделах эпителиального пласта, что свидетельствует об ослаблении и даже потере межклеточных контактов.

Исходно отмечается выраженная диффузная экспрессия E-Catherin'a на клеточных мембранах, имеющая равномерное яркое распределение по всей толщине эпителиального пласта слизистой оболочки, что определено нами как выраженная

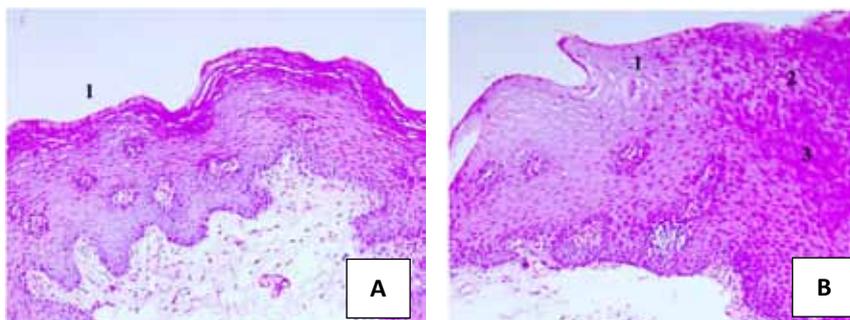


Рисунок 3. Эпителий слизистой оболочки полости рта после 7 дневного применения антисептика: 1 — многослойный плоский неороговевающий эпителий (ровный контур); 2, 3 — гиперплазия базального и промежуточных слоёв. Окраска: Гематоксилин-эозин. Увеличение: А — х 200; Б — х 400
Figure 3. Epithelium of the oral mucosa after 7 days of antiseptic usage: 1 — multilayer flat non-corneal epithelium (smooth contour); 2, 3 — hyperplasia of the basal and intermediate layers. Stainig: Hematoxylin-eosin. Magn.: А — х 200; В — х 400

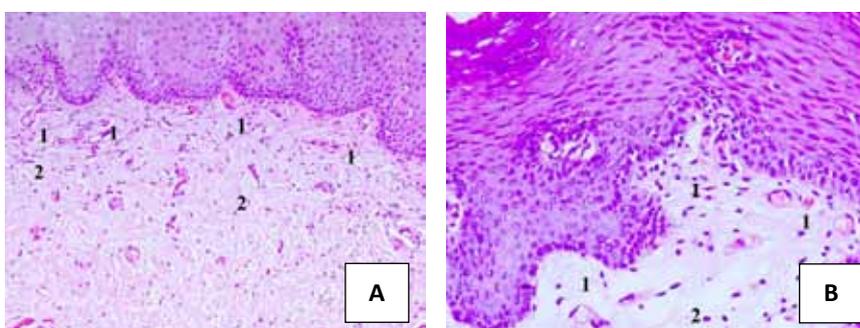


Рисунок 4. Субэпителиальный пласт слизистой оболочки полости рта после 7 дневного применения антисептика: 1 — обилие капилляров и неоангиогенез; 2 — отсутствие отёка. Окраска: Гематоксилин-эозин. Увеличение: А — х 100; Б — х 400
Figure 4. Subepithelial layer of the oral mucosa after 7 days of antiseptic usage: 1 — abundance of capillaries and neoangiogenesis; 2 — no oedema. Stainig: Hematoxylin-eosin. Magn.: А — х 100; В — х 400

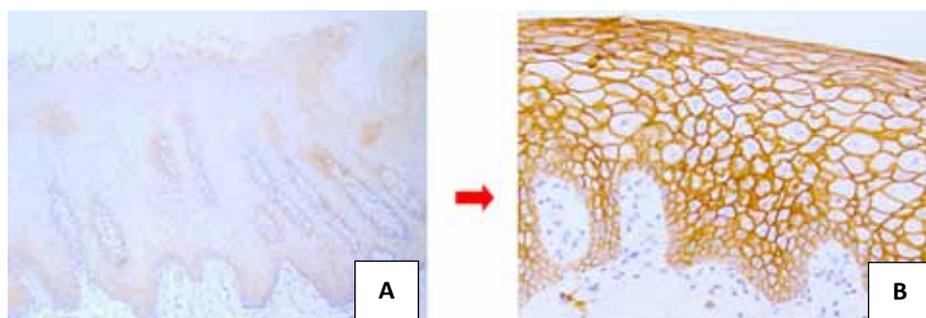


Рисунок 5. ИГХ реакция с антителами к Е-катгерину в исходной слизистой оболочке полости рта (А) и после фармакотерапии (Б). Увеличение: х 200
Figure 5. Immunohistochemical reaction with antibodies to E-cadherin in the initial mucosa of the oral cavity (A) and after pharmacotherapy (B). Magn.: х 200

мембранная реакция, демонстрирующая плотные межклеточные контакты.

После фармакотерапии при ИГХ исследовании с антителами против CD34 в подслизистом слое четко выявлена равномерная пролиферация эндотелия по всей окружности артериол и

венул с наличием плотных межэндотелиальных контактов. Определена качественная иммуноэкспрессия клона LN10 CD3 в единичных дискретно расположенных реактивных Т-лимфоцитах на фоне отсутствия воспалительных инфильтратов (рис. 5–7).

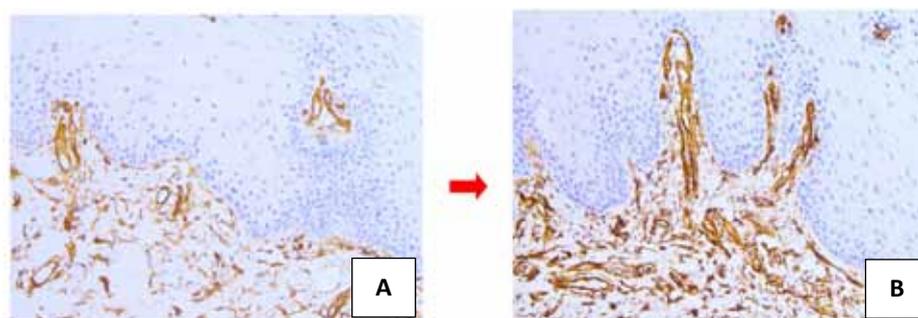


Рисунок 6. ИГХ реакция с антителами к CD34 в исходной слизистой оболочке полости рта (А) и после фармакотерапии (Б). Увеличение: x 200
Figure 6. Immunohistochemical reaction with CD34-antibodies in the intact mucosa of the oral cavity (A) and after pharmacotherapy (B). Magn.: x 200

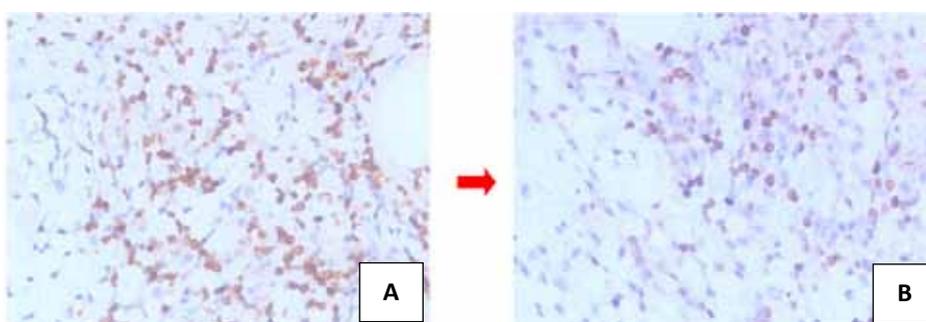


Рисунок 7. ИГХ реакция с антителами к CD3 в исходной слизистой оболочке полости рта (А) и после фармакотерапии (Б). Увеличение: x400
Figure 7. Immunohistochemical reaction with CD3-antibodies in the initial mucosa of the oral cavity (A) and after pharmacotherapy (B). Magn.: x400

Обсуждение

На протяжении многих лет реконструкция сужений и облитераций уретры остается сложной урологической проблемой. И если вопрос с лечением коротких СУ практически решен за счет эндоскопических вмешательств и резекционной хирургии, то лечение протяженных стриктур уретры, число которых растет год от года, особенно в развитых странах, остается крайне трудной хирургией [2–3, 7, 11].

«Золотым стандартом» хирургического лечения таких состояний в настоящее время являются аугментационная и заместительная уретропластики. В настоящее время лучшей из донорских тканей признано использование фрагментов слизистой оболочки полости рта различных локализаций [8–10, 12].

В исследованиях было показано, что слизистая оболочка рта хорошо «приживляется» в зонах аугментации уретры и на протяжении длительного времени сохраняет свою исходную морфологическую структуру [9, 18, 20].

Рецидивы сужений мочеиспускательного канала, обусловленные как контрактурами самого трансплантата, сужениями в анастомотических зонах аугментации, образованием свищей и др., в качестве причины имеют фиброз на уровне подслизистого слоя трансплантата и уретры и вакуолярную дегенерацию самого трансплантата, что ранее было изучено. При этом предполагается, что в основе данного вида осложнений могут лежать различные исходные морфологические характеристики слизистой оболочки полости рта [13, 19, 20].

Поставив перед собой задачу изучить данный вопрос, нами была гистологически изучена исходная структура слизистой оболочки полости рта и её трансформация после 7-и дневного орошения полости рта большими антисептиком «Листерин».

Изучение нами исходной гистоструктуры буккальной слизистой показало, что участки с воспалительными инфильтратами на уровне субэпителиального слоя с элементами десквамации эпителиоцитов выявляются у каждого третьего пациента, что, по нашему мнению, следует счи-

тать неблагоприятным фоном при последующем использовании ее в качестве трансплантата.

После недельной фармакотерапии полости рта антисептиком «Листерин» гистологические и иммуногистохимические исследования слизистой оболочки показали выраженное увеличение и усиление межклеточных контактов в ее эпителиальном компоненте, характеризующееся выраженной экспрессией Е-кадгерина во всей толщине эпителиального пласта. Кроме того, произошла «самоорганизация» подслизистой основы за счет снижения отёка, усиления межклеточных и фокальных адгезионных контактов, что прослеживается в увеличении и четкой визуализации компонентов сосудистого русла с наличием большого количества сосудистых почеч,

что может быть расценено как положительный фактор для приживления трансплантата.

Заключение

У пациентов с протяжёнными СУ, где как метод лечения выбрана аугментационная уретропластика с использованием буккального трансплантата, целесообразно перед операцией в течение 7 дней осуществлять орошение полости рта антисептиком «Листерин», что позволяет купировать повреждения покровного эпителия и воспалительную инфильтрацию в подслизистой основе с улучшением её васкуляризации, что потенциально способно минимизировать риски неудачного приживления аутоаугментационного трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stein DM, Thum DJ, Barbagli G, Kulkarni S, Sansalone S, Pardeshi A, Gonzalez CM. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location. *BJU Int.* 2013;112(6):830–834. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11600.x
2. Синельников Л.М., Протошак В.В., Шестаев А.Ю., Карпущенко Е.Г., Янцев А.А. Стриктура уретры: современное состояние проблемы (обзор литературы) *Экспериментальная и клиническая урология.* 2016;(2):80–87. eLIBRARY ID: 29899545
3. Коган М.И., Митусов В.В., Аметов Р.Э. Эффективность хирургического лечения протяжённых и многофокусных стриктур уретры у мужчин (Клинико-статистический анализ). *Вестник урологии.* 2013;(1):46–53. DOI: 10.21886/2308-6424-2013-0-1-46-53
4. Browne BM, Vanni AJ. Use of Alternative Techniques and Grafts in Urethroplasty. *Urol Clin North Am.* 2017;44(1):127–140. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.08.003
5. Horiguchi A. Substitution urethroplasty using oral mucosa graft for male anterior urethral stricture disease: Current topics and reviews. *Int J Urol.* 2017;24(7):493–503. DOI: 10.1111/iju.13356
6. Levy ME, Elliott SP. Graft Use in Bulbar Urethroplasty. *Urol Clin North Am.* 2017;44(1):39–47. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.08.009
7. Hillary CJ, Osman NI, Chapple CR. Current trends in urethral stricture management. *Asian J Urol.* 2014;1(1):46–54. DOI: 10.1016/j.ajur.2015.04.005
8. Barbagli G, Balò S, Montorsi F, Sansalone S, Lazzeri M. History and evolution of the use of oral mucosa for urethral reconstruction. *Asian J Urol.* 2017;4(2):96–101. DOI: 10.1016/j.ajur.2016.05.006
9. Коган М.И., Дементьева И.Ю., Митусов В.В., Глухов В.П., Красулин В.В., Сизыкин Д.В., Ильяш А.В. Гистопатологическая оценка эволюции трансплантатов слизистой оболочки ротовой полости, используемых для аугментационной уретропластики. *Урология.* 2018;(5):64–68. DOI: 10.18565/urology.2018.5.64-68
10. Pathak HR, Jain TP, Bhujbal SA, Meshram KR, Gaddekar C, Parab S. Does site of buccal mucosa graft for bulbar urethra stricture affect outcome? A comparative analysis of ventral, dorso-lateral and dorsal buccal mucosa graft augmentation urethroplasty. *Turk J Urol.* 2017;43(3):350–354. DOI: 10.5152/tud.2017.30771

REFERENCES

1. Stein DM, Thum DJ, Barbagli G, Kulkarni S, Sansalone S, Pardeshi A, Gonzalez CM. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location. *BJU Int.* 2013;112(6):830–834. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11600.x
2. Sinelnikov L.M., Protoshak V.V., Shestev A.Y., Karpuschenko E.G., Yantsev A.A. Urethral stricture: modern state of the problem. Literature review. *Experimental and clinical urology.* 2016;(2):80–87. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29899545
3. Kogan M.I., Mitusov V.V., Ametov R.E. Effect of surgical treatment of long and multifocal male urethral stricture (clinical and statistical analysis). *Urology Herald.* 2013;(1):46–53. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2013-0-1-46-53
4. Browne BM, Vanni AJ. Use of Alternative Techniques and Grafts in Urethroplasty. *Urol Clin North Am.* 2017;44(1):127–140. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.08.003
5. Horiguchi A. Substitution urethroplasty using oral mucosa graft for male anterior urethral stricture disease: Current topics and reviews. *Int J Urol.* 2017;24(7):493–503. DOI: 10.1111/iju.13356
6. Levy ME, Elliott SP. Graft Use in Bulbar Urethroplasty. *Urol Clin North Am.* 2017;44(1):39–47. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.08.009
7. Hillary CJ, Osman NI, Chapple CR. Current trends in urethral stricture management. *Asian J Urol.* 2014;1(1):46–54. DOI: 10.1016/j.ajur.2015.04.005
8. Barbagli G, Balò S, Montorsi F, Sansalone S, Lazzeri M. History and evolution of the use of oral mucosa for urethral reconstruction. *Asian J Urol.* 2017;4(2):96–101. DOI: 10.1016/j.ajur.2016.05.006
9. Kogan M.I., Dementieva I.Yu., Mitusov V.V., Glukhov V.P., Krasulin V.V., Sizyakin D.V., Il'yash A.V. Histopathological evaluation of the evolution of oral mucosa grafts used for augmentation urethroplasty. *Urology.* 2018;(5):64–68. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.5.64-68
10. Pathak HR, Jain TP, Bhujbal SA, Meshram KR, Gaddekar C, Parab S. Does site of buccal mucosa graft for bulbar urethra stricture affect outcome? A comparative analysis of ventral, dorso-lateral and dorsal buccal mucosa graft augmentation urethroplasty. *Turk J Urol.* 2017;43(3):350–354. DOI: 10.5152/tud.2017.30771
11. Kogan M.I., Glukhov V.P., Mitusov V.V., Krasulin V.V., Il'yash A.V. Comparative analysis of one- and two-stage augmentation urethroplasty with dorsal inlay buccal graft for extended strictures of spongy urethra. *Urology.* 2018;(1):84–91. (In Russ.) DOI: dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.84-90

11. Коган М.И., Глухов В.П., Митусов В.В., Красулин В.В., Ильяш А.В. Сравнительный анализ одно- и двухэтапной аугментационной дорсальной INLAY-пластики буккальным графтом протяжённых стриктур спонгиозной уретры. *Урология*. 2018;(1):84–91. DOI: dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.84-90
12. Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Казаченко А.В., Трофимчук А.Д., Чернышев И.В., Даренков С.П., Аполихин О.И. Оценка эффективности методов буккальной уретропластики при стриктурах мочеиспускательного канала у мужчин. (Обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;(4):99–106. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-106-113
13. Robine E, Rigaud J, Luycx F, Le Clerc QC, Madec FX, Bouchot O, Branchereau J. Analyse des taux de succès des uréthroplasties pour sténoses de l'urètre bulbaire chez l'homme adulte : revue systématique de la littérature [Analysis of success rates of urethroplasty for adult male bulbar urethral stricture: A systematic review]. *Prog Urol*. 2017;27(2):49–57. DOI: 10.1016/j.purol.2016.12.003
14. Liu JS, Dong C, Gonzalez CM. Risk Factors and Timing of Early Stricture Recurrence After Urethroplasty. *Urology*. 2016;95:202–207. DOI: 10.1016/j.urol.2016.04.033
15. Javali TD, Katti A, Nagaraj HK. Management of recurrent anterior urethral strictures following buccal mucosal graft-urethroplasty: A single center experience. *Urol Ann*. 2016;8(1):31–35. DOI: 10.4103/0974-7796.162217
16. Spilotros M, Sihra N, Malde S, Pakzad MH, Hamid R, Ockrim JL, Greenwell TJ. Buccal mucosal graft urethroplasty in men: risk factors for recurrence and complications: a third referral centre experience in anterior urethroplasty using buccal mucosal graft. *Transl Androl Urol*. 2017;6(3):510–516. DOI: 10.21037/tau.2017.03.69
17. Selim M, Salem S, Elsharif E, Badawy A, Elshazely M, Gawish M. Outcome of staged buccal mucosal graft for repair of long segment anterior urethral stricture. *BMC Urol*. 2019;19(1):38. DOI: 10.1186/s12894-019-0466-4
18. Soave A, Steurer S, Dahlem R, Rink M, Reiss P, Fisch M, Engel O. Histopathological characteristics of buccal mucosa transplants in humans after engraftment to the urethra: a prospective study. *J Urol*. 2014;192(6):1725–1729. DOI: 10.1016/j.juro.2014.06.089
19. Cavalcanti AG, Restrepo CF, Simões M, Costa WS, Sampaio FJB, de Souza DB. What Is the Best Way to Prepare A Buccal Mucosa Graft for Urethroplasty? A Histology-Based Preliminary Report. *Urol Int*. 2018;100(4):397–401. DOI: 10.1159/000488805
20. Bhattar R, Yadav SS, Tomar V. Histopathological changes in oral mucosa in cases of failed augmented urethroplasty. *Turk J Urol*. 2019;45(3):206–211. DOI: 10.5152/tud.2019.67435
21. Alsarhan M, Alnofaie H, Ateeq R, Almahdy A. The Effect of Chlorhexidine and Listerine® Mouthwashes on the Tensile Strength of Selected Absorbable Sutures: An In Vitro Study. *Biomed Res Int*. 2018;8531706. DOI: 10.1155/2018/8531706
12. Polyakov N.V., Keshishev N.G., Kazachenko A.V., Trofimchuk A.D., Chernyshev I.V., Darenkov S.P., Apolikhin O.I. The effectiveness of buccal urethroplasty for urethral strictures in men. (Review). *Experimental and clinical urology* 2019;(4):106–113. (In Russ.) DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-106-113
13. Robine E, Rigaud J, Luycx F, Le Clerc QC, Madec FX, Bouchot O, Branchereau J. Analyse des taux de succès des uréthroplasties pour sténoses de l'urètre bulbaire chez l'homme adulte : revue systématique de la littérature [Analysis of success rates of urethroplasty for adult male bulbar urethral stricture: A systematic review]. *Prog Urol*. 2017;27(2):49–57. DOI: 10.1016/j.purol.2016.12.003
14. Liu JS, Dong C, Gonzalez CM. Risk Factors and Timing of Early Stricture Recurrence After Urethroplasty. *Urology*. 2016;95:202–207. DOI: 10.1016/j.urol.2016.04.033
15. Javali TD, Katti A, Nagaraj HK. Management of recurrent anterior urethral strictures following buccal mucosal graft-urethroplasty: A single center experience. *Urol Ann*. 2016;8(1):31–35. DOI: 10.4103/0974-7796.162217
16. Spilotros M, Sihra N, Malde S, Pakzad MH, Hamid R, Ockrim JL, Greenwell TJ. Buccal mucosal graft urethroplasty in men: risk factors for recurrence and complications: a third referral centre experience in anterior urethroplasty using buccal mucosal graft. *Transl Androl Urol*. 2017;6(3):510–516. DOI: 10.21037/tau.2017.03.69
17. Selim M, Salem S, Elsharif E, Badawy A, Elshazely M, Gawish M. Outcome of staged buccal mucosal graft for repair of long segment anterior urethral stricture. *BMC Urol*. 2019;19(1):38. DOI: 10.1186/s12894-019-0466-4
18. Soave A, Steurer S, Dahlem R, Rink M, Reiss P, Fisch M, Engel O. Histopathological characteristics of buccal mucosa transplants in humans after engraftment to the urethra: a prospective study. *J Urol*. 2014;192(6):1725–1729. DOI: 10.1016/j.juro.2014.06.089
19. Cavalcanti AG, Restrepo CF, Simões M, Costa WS, Sampaio FJB, de Souza DB. What Is the Best Way to Prepare A Buccal Mucosa Graft for Urethroplasty? A Histology-Based Preliminary Report. *Urol Int*. 2018;100(4):397–401. DOI: 10.1159/000488805
20. Bhattar R, Yadav SS, Tomar V. Histopathological changes in oral mucosa in cases of failed augmented urethroplasty. *Turk J Urol*. 2019;45(3):206–211. DOI: 10.5152/tud.2019.67435
21. Alsarhan M, Alnofaie H, Ateeq R, Almahdy A. The Effect of Chlorhexidine and Listerine® Mouthwashes on the Tensile Strength of Selected Absorbable Sutures: An In Vitro Study. *Biomed Res Int*. 2018;8531706. DOI: 10.1155/2018/8531706

Сведения об авторе

Валерий Викторович Митусов – д.м.н., доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0001-7706-8925
e-mail: mvv55@list.ru

Ольга Владимировна Воронова – ассистент кафедры оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Information about the author

Valeriy V. Mitusov – M.D., Dr.Sc.(M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0001-7706-8925
e-mail: mvv55@list.ru

Olga V. Voronova – M.D.; Assist., Dept. of Operative Surgery, Clinical Anatomy and Pathological anatomy, Rostov State Medical University;
ORCID iD 0000-0003-0542-6900

ORCID iD 0000-0003-0542-6900

e-mail: voronova.olga_jaba@icloud.com

Михаил Иосифович Коган – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept_kogan@mail.ru

Заур Айдинович Мирзаев – аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0002-9820-4946

e-mail: zaurmiraev@list.ru

Владимир Павлович Глухов – к.м.н., доцент; доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0002-8486-9357

e-mail: gluhovladimir@rambler.ru

Бейкес Ганифаевич Амирбеков – к.м.н.; врач-уролог консультативно-поликлинического отделения Департамента по амбулаторно-поликлинической и параклинической работе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0002-3270-8420

e-mail: amir_uro@mail.ru

e-mail: voronova.olga_jaba@icloud.com

Mikhail I. Kogan – Honored Scientist of Russian Federation, M.D., Dr.Sc.(M), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept_kogan@mail.ru

Zaur A. Mirzaev – M.D., Postgrad. Student, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0002-9820-4946

e-mail: zaurmiraev@list.ru

Vladimir P. Glukhov – M.D., Cand.Sc. (M), Assoc. Prof.(Docent); Assoc. Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0002-8486-9357

e-mail: gluhovladimir@rambler.ru

Beykes G. Amirbekov – M.D., Cand.Sc.(M); Urologist, Advisory Polyclinic Unit, Outpatients and Paraclinic Division, Rostov State Medical University Clinic

ORCID iD 0000-0002-3270-8420

e-mail: amir_uro@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.63-093/-098:615.33:615.015.8

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-47-57

ISSN 2308-6424



Мониторинг микробиоты мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре

Юлия Л. Набока, Анна К. Алькина, Михаил И. Коган, Ирина А. Гудима,
Халид С. Ибишев, Ксения Т. Джалагония, Марина Л. Черницкая

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Введение. По ведению пациентов с рецидивирующей неосложненной инфекцией нижних мочевых путей (РНИНМП) консенсус отсутствует, что крайне затрудняет проведение эффективной терапии.

Цель исследования. Изучение микробных паттернов мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре с 2010 по 2017 год.

Материалы и методы. Ретроспективно (2010 – 2017 гг.) проанализированы результаты бактериологического исследования и данные индивидуальных антибиотикограмм пациенток с РНИНМП (n=502). Критерии включения в исследование: согласие пациенток на участие в исследовании, наличие в анамнезе клинических проявлений РНИНМП, двух обострений в течение полугода или трех обострений в течение года, лейкоцитурия в общем анализе мочи, отсутствие в анамнезе и на момент исследования заболеваний, передающихся половым путем, а также вагинальных выделений. Проведены бактериологические исследования средней порции утренней мочи до назначения антибактериальной терапии с определением антибиотикочувствительности/резистентности и продукции β-лактамаз расширенного спектра выделенных микроорганизмов. Помимо стандартного набора питательных сред использовали хромогенные среды, аэробные и анаэробные условия культивирования. Статистический анализ проводили в среде статистической обработки и визуализации данных «R ver 3.2» («R Foundation for Statistical Computing», Вена, Австрия).

Результаты. В течение 8 летнего мониторинга микробиота мочи пациенток с РНИНМП характеризовалась определенным постоянством микробных паттернов, но с преобладанием (94,1% – 99,1%) анаэробно-аэробных ассоциаций. Антибиотикорезистентность большинства каузативных и дискуссионных уропатогенов нарастала, также нарастала частота обнаружения энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра. Значимых отличий средних уровней бактериурии в исследуемый период для большинства таксонов микроорганизмов не выявлено.

Выводы. У пациенток с РНИНМП частоты обнаружения E.coli колеблются около 50,0%, для других каузативных патогенов отмечен более низкий показатель частоты обнаружения, тогда как неклостридиальные анаэробные бактерии выделяются в 96,6% случаев. Нарастает антибиотикорезистентность каузативных и дискуссионных патогенов и увеличиваются частоты обнаружения энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, что диктует необходимость пересмотра этиологической структуры и подходов к эмпирической терапии РНИНМП.

Ключевые слова: микробиота мочи; антибиотикорезистентность; инфекции нижних мочевых путей

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Юлия Л. Набока – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Анна К. Алькина – обзор публикаций по теме статьи; Михаил И. Коган – внесение изменений в текст рукописи, окончательное утверждение статьи; Ирина А. Гудима – проведение бактериологических исследований; Халид С. Ибишев – отбор пациентов, получение данных и материала для исследования; Ксения Т. Джалагония – обзор публикаций по теме статьи; Марина Л. Черницкая – внесение изменений в текст рукописи.

Поступила в редакцию: 06.07.2020. **Принята к публикации:** 08.09.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Ирина Александровна Гудима; тел.: +7 (903) 406-65-16; e-mail: nagu22@mail.ru

Для цитирования: Набока Ю.Л., Алькина А.К., Коган М.И., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Джалагония К.Т., Черницкая М.Л. Мониторинг микробиоты мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре. *Вестник урологии*. 2020;8(3):47-57. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-47-57>

Monitoring of urinary microbiota and uropathogens' antibiotic resistance in one urological hospital

Yulia L. Naboka, Anna K. Alkina, Mikhail I. Kogan, Irina A. Gudima, Khalid S. Ibishev,
Ksenia T. Jalagoniya, Marina L. Chernitskaya

Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevanskiy lane

Introduction. There is no consensus on the management of patients with recurrent uncomplicated lower urinary tract infection (uLUTI), which makes it difficult to carry out effective therapy.

Purpose of the study. To study the microbial patterns of urine and uropathogens' antibiotic resistance in a urological hospital from 2010 to 2017.

Materials and methods. The results of bacteriological studies and the data of individual antibiotic susceptibility testing of patients with recurrent uLUTI (n = 502) were retrospectively analyzed. Inclusion criteria of the study: consent of patients to participate in the study, the presence of clinical manifestations of recurrent uLUTI in anamnesis, two episodes within six months or three during the year, leukocyturia in the urinalysis, the absence of sexually transmitted diseases at the time of the study and in anamnesis and also vaginal discharge. Bacteriological studies of the midstream morning urine sample before the prescription of antibiotic therapy were carried out with the determination of antibiotic sensitivity/resistance and production of extended-spectrum β -lactamases. In addition to the standard set of culture media, chromogenic media, aerobic and anaerobic culturing conditions were used. Statistical analysis was performed in the statistical processing and data visualization environment «R ver 3.2» («R Foundation for Statistical Computing», Vienna, Austria).

Results. During the 8-year monitoring of the microbiota, the urine of patients with recurrent uLUTI was characterized by a microbial pattern certain constancy, but with the predominance (94.1% – 99.1%) of anaerobic-aerobic associations. The antibiotic resistance of most causative and debatable uropathogens increased, and the detection frequency of enterobacteria producing extended-spectrum β -lactamases also increased. Significant differences in the average levels of bacteriuria in the study period for most taxa of microorganisms were not detected.

Conclusion. The detection frequencies of *E. coli* vary around 50.0%, for other causative pathogens a lower detection rate is noted, while non-clostridial anaerobic bacteria are excreted in 96.6% of cases in patients with recurrent uLUTI. The antibiotic resistance of causative and debatable pathogens and the detection frequencies of enterobacteria producing extended-spectrum β -lactamases are increasing, which necessitates a revision of the etiological structure and approaches to empirical therapy of recurrent uLUTI.

Key words: urine microbiota; antibiotic resistance; lower urinary tract infections

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors: Yulia L. Naboka – development of research design, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript; Anna K. Alkina – topic publications review; Mikhail I. Kogan – amending the text of the manuscript, final approval of the article; Irina A. Gudima – bacteriological research; Khalid S. Ibishev – the selection of patients, obtaining data and material for research; Ksenia T. Jalagoniya – topic publications review; Marina L. Chernitskaya – amending the text of the manuscript.

Received: 06.07.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

Corresponding author: Gudima I. Aleksandrovna; tel.: +7 (903) 406-65-16; e-mail: nagu22@mail.ru

For citation: Naboka Yu.L., Alkina A.K., Kogan M.I., Gudima I.A., Ibishev Kh.S., Jalagoniya K.T., Chernitskaya M.L. Monitoring of urinary microbiota and uropathogens' antibiotic resistance in one urological hospital. *Urology Herald*. 2020;8(3):47-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-47-57>

Введение

Проблема терапии и ведения пациентов с рецидивирующей неосложненной инфекцией нижних мочевых путей (РНИНМП), а в подавляющем большинстве это женщины [1, 2], далека от разрешения. В соответствии с рекомендациями EAU (2020) [3] «диа-

гноз неосложненного цистита можно с высокой вероятностью поставить на основании сфокусированного анализа симптомов нижних мочевых путей и отсутствии выделений из влагалища» (УД 2b). С одной стороны, абсолютно понятная и простая рекомендация, с другой стороны, предположить диагноз в большинстве случаев, не вызывает затруднений, но возникает вопрос: «Чем

и как лечить когорту пациенток с РНИММП, которые в анамнезе неоднократно получали курсы антибактериальной терапии (АБТ), а также занимались самолечением?» Формальный ответ очевиден — это использование препаратов, рекомендованных ЕАУ (2020) [3]. Однако отсутствие консенсуса по ведению данной группы пациентов превращает данную проблему из очевидно простой в трудно разрешимую.

Цель исследования: изучение микробных паттернов мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре с 2010 по 2017 год.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы результаты бактериологического исследования и данные индивидуальных антибиотикограмм пациенток с РНИММП (n = 502). В 2010 – 2011 гг. обследованы 115 пациенток, в 2012 – 2013 гг. — 107, в 2014 – 2015 гг. — 111, в 2016 – 2017 гг. — 169.

Среди пациенток 351 (70,0%) были репродуктивного возраста. У 426 пациенток (84,9%) кратность рецидивов заболевания в год была четыре и более раз. У всех пациенток клинические симптомы заболевания были типичными и в общем анализе мочи выявлена лейкоцитурия (рис. 1).

Все 502 пациентки неоднократно (минимум 2 – 3 раза в год) получали курсы АБТ, 468 (93,2%) — занимались самолечением, причём из них 402 (80,1%) принимали фосфомицин при субъективном ощущении клиники заболевания.

Критерии включения в исследование: согласие пациенток на участие в исследовании, наличие в анамнезе клинических проявлений РНИММП, двух обострений в течение полугода или трех обострений в течение года, лейкоцитурия в общем анализе мочи, отсутствие в анамне-

зе и на момент исследования заболеваний, передающихся половым путем, а также вагинальных выделений.

Для бактериологического исследования у пациенток забирали среднюю порцию утренней мочи после соответствующей гигиенической процедуры в одноразовый (стерильный) контейнер Sterile Uricol («HiMedia», Индия) до назначения АБТ. Порцию мочи разделяли на 2 аликвоты: для бактериологического исследования и общего анализа мочи.

Бактериологическое исследование (в зависимости от временного интервала) проводили по методике В.В. Меньшикова (2009) [4] и в соответствии с Клиническими рекомендациями (2014) [5]. Помимо стандартного набора питательных сред были использованы хромогенные среды («HiMedia», Индия) для аэробных и анаэробных таксонов микроорганизмов: HiCrome Klebsiella Selective Agar Base, HiCrome Candida Differential Agar, HiCrome Enterococci Agar, HiCrome Aureus Agar Base, Blood Agar Base, Streptococcus Selection Agar, Rogosa SL Agar, Bifidobacterium Agar, Anaerobic Agar, Shaedler Agar, Bacteroides Bile Esculinum Agar, Shaedler Broth. Посевы инкубировали в аэробных (t+37°C, 24 часа) и анаэробных (AnaeroHiGas Pak) условиях культивирования (t+37°C, 48 – 72 часа) [6]. Микроорганизмы, выделенные из мочи, идентифицировали по общепринятым методикам.

Антибиотикочувствительность/резистентность выделенных из мочи микроорганизмов проводили в соответствии с методическими указаниями [7] и клиническими рекомендациями [8] на среде Mueller Hinton Agar («HiMedia», Индия) диско-диффузионным методом с дисками той же фирмы. При верификации в моче представителей семейства *Enterobacteriaceae* определяли

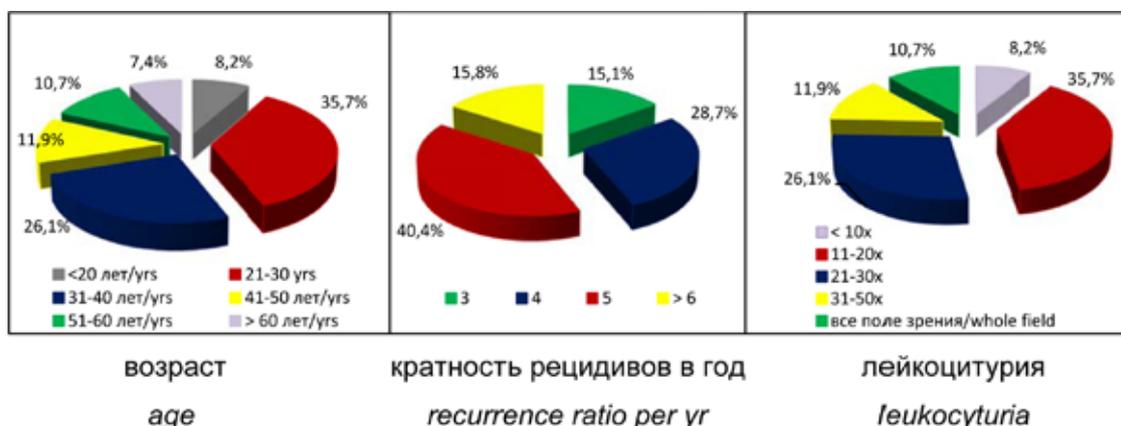


Рисунок 1. Характеристика пациенток
Figure 1. Patients` demographics

продукцию β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [7].

Статистический анализ проводили в среде статистической обработки и визуализации данных «R ver 3.2» («R Foundation for Statistical Computing», Вена, Австрия). Средние значения выделенных микроорганизмов представлены в виде Медиана с интерквартильным размахом [Нижний квартиль; Верхний квартиль]. Было проведено сравнение медиан концентраций с использованием теста Краскала-Уоллиса (или Манна-Уитни). Для попарных апостериорных сравнений применялся метод Немењи. Значимость различий считалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

На примере одного урологического стационара проанализированы частоты обнаружения

общедоказанных уропатогенов (представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *Candida spp.*), выделенных из мочи пациентов с РНИМП в течение 2010 – 2017 гг. (рис. 2).

Частоты обнаружения в моче *E. coli* колебались незначительно ($p > 0,05$) от 43,0% (2012 – 2013 гг.) до 55,9% (2014 – 2015 гг.). Для остальных представителей семейства *Enterobacteriaceae* более низкий показатель наблюдали в 2010 – 2011 гг. (13,9%) с достоверным нарастанием ($p < 0,05$) в 2012 – 2013 гг. (32,6%). С 2014 по 2017 год частоты обнаружения энтеробактерий в моче варьировались незначительно (21,6% и 26,6% соответственно).

Для *Enterococcus spp.* изучаемый показатель снижался в 2012 – 2013 гг. (29,0% против 40,0% в 2010 – 2011 гг., $p < 0,05$) с повышением в 2014 – 2015 гг. практически до уровня 2010 – 2011 гг. (38,7%, $p > 0,05$), но с достоверным

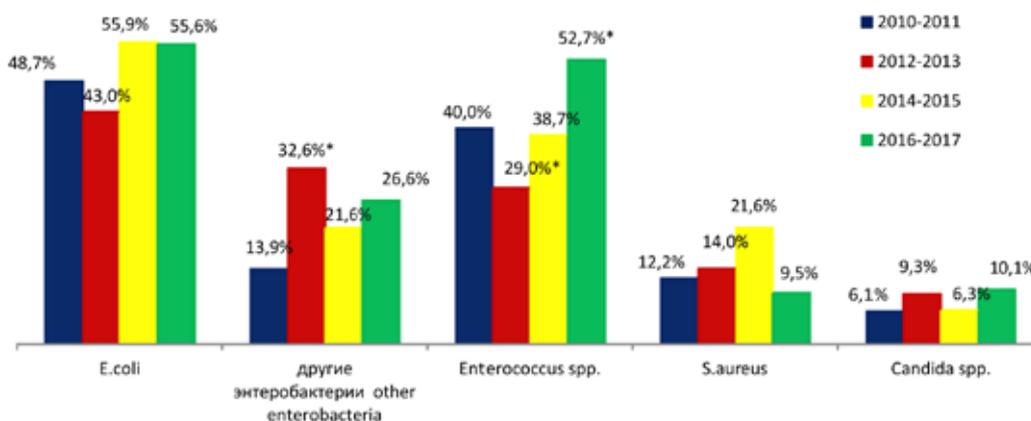


Рисунок 2. Частоты обнаружения каузативных патогенов в моче (* $p < 0,05$)
 Figure 2. Detection frequency of causative pathogens in urine samples (* $p < 0,05$)

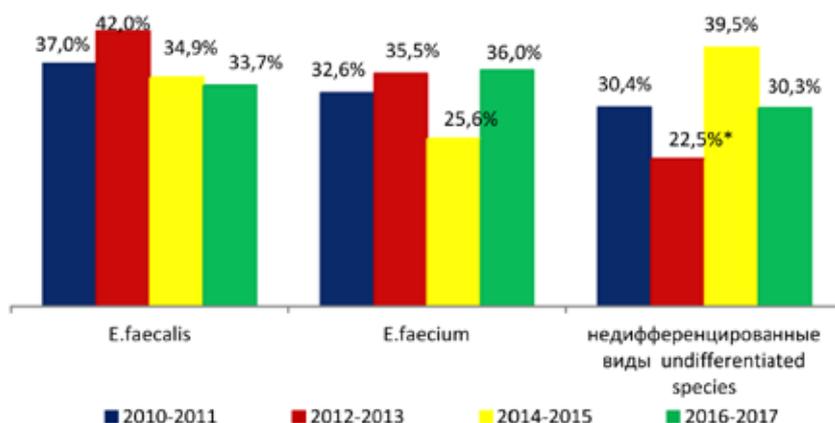


Рисунок 3. Спектр энтерококков, выделенных из мочи (* $p < 0,05$)
 Figure 3. Enterococci spectrum isolated from urine (* $p < 0,05$)

нарастанием (52,7%, $p < 0,05$) к 2016 – 2017 гг. по сравнению с другими временными интервалами. Частоты обнаружения в моче *S. aureus* колебались незначительно с 2010 по 2013 год, однако в 2014 – 2015 гг. изучаемый показатель ($p > 0,05$) несколько нарастал, а в 2016 – 2017 гг. снижался ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим временным интервалом. Присутствие в моче дрожжеподобных грибов рода *Candida* достоверно ($p > 0,05$) не отличалось в исследуемые периоды, и их паттерн был представлен: *C. tropicalis*, *C. albicans* (по 3,2%), *C. glabrata* (1,0%), *C. krusei* (0,8%) (рис. 2).

Анализируя видовой спектр *Enterococcus spp.*, необходимо отметить, что он варьировался незначительно ($p > 0,05$) в исследуемый период (рис. 3). Однако недифференцированные виды энтерококков достоверно ($p < 0,05$) реже регистрировали в 2012 – 2013 гг. по сравнению с 2014 – 2015 гг. В 2016 – 2017 гг. изучаемый показатель был равнозначен 2010 – 2011 гг. (30,3% и 30,4% соответственно).

Неклубрициальные анаэробные бактерии (НАБ) не верифицируются в моче при стандартном бактериологическом исследовании. При использовании питательных сред для этих бактерий и анаэробных условий культивирования микроорганизмы данного кластера обнаруживались в моче у большинства пациенток с РНИНМП (рис. 4), а частота их обнаружения колебалась от 94,1% (2016 – 2017 гг.) до 99,1% (2010 – 2011 гг.).

За исследуемый период таксономическая структура НАБ была представлена 10 – 13 родами (*Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Actinomyces spp.*). Доминирующими родами в исследуемый период являлись *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.* Обнаружение *Peptostreptococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.* в исследуемый период варьировалось незначительно ($p > 0,05$). Однако для 7 таксонов были обнаружены достоверные различия ($p < 0,05$) по исследуемому признаку (табл. 1).

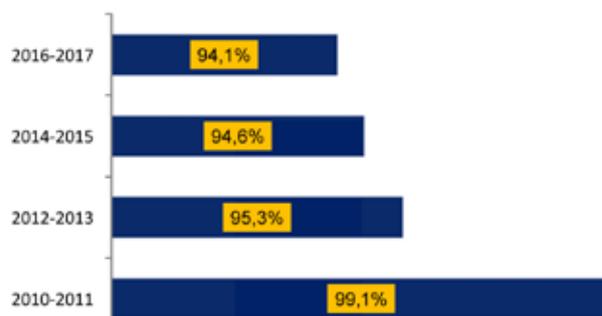


Рисунок 4. Частоты обнаружения НАБ в моче
Figure 4. Detection frequency of NAB in urine

В моче пациенток с РНИНМП в динамике исследования снижались частоты обнаружения ($p < 0,05$) *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* Изучаемый показатель был достоверно ($p < 0,05$) выше в 2010 – 2011 гг. Для *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphaera spp.* наблюдалась противоположная тенденция со значимым ($p < 0,05$) нарастанием в 2016 – 2017 гг., хотя с 2010 по 2015 год частота обнаружения этих таксонов колебалась незначительно ($p > 0,05$).

В исследуемый период времени частоты обнаружения в моче КОС достоверно не отличались ($p > 0,05$), но в 2016 – 2017 гг. их регистрировали

Таблица 1. Сравнение частот обнаружения отдельных родов НАБ в моче

Table 1. Comparison of detection frequencies of NAB genera in urine

Микроорганизмы <i>Microorganisms</i>	Частоты обнаружения (%) <i>Detection frequencies (%)</i>			
	2010 – 2011	2012 – 2013	2014 – 2015	2016 – 2017
<i>Lactobacillus spp.</i>	73,0*	65,4	62,2	53,2
<i>Eubacterium spp.</i>	66,1*	44,9	43,2	40,8
<i>Peptococcus spp.</i>	62,6*	50,5	42,3	33,7
<i>Propionibacterium spp.</i>	60,0*	35,5	41,4	38,5
<i>Bacteroides spp.</i>	9,6	5,6	4,5	19,5*
<i>Veillonella spp.</i>	4,3	9,3	9,9	17,2*
<i>Megasphaera spp.</i>	1,7	2,8	4,5	16,6*

Примечание: * $p < 0,05$

Note: * $p < 0,05$

реже ($p < 0,05$) по сравнению с 2014 – 2015 гг. За восьмилетний период исследования паттерн КОС был представлен *S. epidermidis* (38,9%), *S. haemolyticus* (18,3%), *S. warneri* (10,8%), *S. lentus* (10,4%), *S. saprophyticus* (4,2%), *S. coagulans* (2,0%), *S. xylosus* (1,0%). *Corynebacterium spp.* значимо чаще ($p < 0,05$) выделяли из мочи в 2010 – 2011 гг. (рис. 5), в период 2012 – 2017 гг. достоверных отличий в частотах обнаружения данных микроорганизмов не обнаружено ($p > 0,05$).

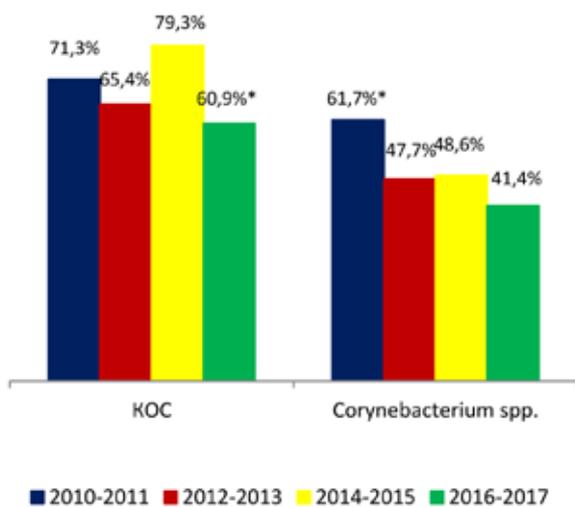


Рисунок 5. Частоты обнаружения КОС и *Corynebacterium spp.* в моче (* $p < 0,05$)

Figure 5. Coagulase-negative staphylococci and *Corynebacterium spp.* detection frequencies in urine (* $p < 0,05$)

При анализе средних уровней бактериурии в исследуемый период значимых отличий для

большинства таксонов микроорганизмов, выделенных из мочи пациенток с РНИНМП, не выявлено ($p > 0,05$). Исключение составили *Candida spp.*, средний уровень бактериурии которых в 2012 – 2015 гг. был достоверно выше по сравнению с другими временными интервалами. В 2012 – 2013 гг. изучаемый показатель для КОС был выше ($p < 0,05$) по сравнению с 2010 – 2011 гг. и 2014 – 2017 гг. Обращают на себя внимание верхние квартили бактериурии, которые для большинства таксонов были $\geq 10^{3,0}$ КОЕ/мл (табл. 2).

Таким образом, за период 2010 – 2017 гг. микробиота мочи пациенток с РНИНМП характеризовалась определенным постоянством микробных паттернов с различными вариантами микробных композиций, но с преобладанием (94,1% – 99,1%) анаэробно-аэробных.

За анализируемый период (2010 – 2017 гг.) проведено изучение антибиотикорезистентности (АБР) различных таксонов микробиоты, выделенной из мочи пациенток с РНИНМП. АБР *E. coli* к основному препарату для лечения РНИНМП фосфомицину к 2017 году значимо ($p < 0,05$) нарастала с 25,7% до 48,9%, а других представителей этого семейства, наоборот, снижалась ($p < 0,05$) (рис. 6).

К 2017 году значимо ($p < 0,05$) увеличивалась частота обнаружения штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС (рис. 7). Для других представителей семейства *Enterobacteriaceae* изучаемый показатель был также стабильно высок со значительным увеличением в 2015 – 2016 гг. по сравнению с аналогичными показателями в 2010 – 2011 гг.

Антибиотикорезистентность *Enterococcus spp.* к фосфомицину колебалась от 27,8% в 2010 – 2011 гг. до 30,1% в 2016 – 2017 гг. со значимым ($p < 0,05$) нарастанием показателя в 2012 – 2013 гг.

Таблица 2. Уровни бактериурии
Table 2. Bacteriuria Levels

Микроорганизмы Microorganisms	Средний уровень бактериурии (lg КОЕ/мл) Average bacteriuria level (lg CFU/ml)			
	2010 – 2011	2012 – 2013	2014 – 2015	2016 – 2017
<i>E. coli</i>	4,6 [2; 7]	4,0 [2; 6]	5,0 [2; 6]	4,8 [2; 7,5]
Другие энтеробактерии Other enterobacteria	4,2 [2; 8]	4,3 [2; 7]	5,2 [2; 7]	4,6 [2; 8]
<i>Enterococcus spp.</i>	2,2 [2; 4]	2,0 [2; 3,5]	2,0 [2; 3]	2,8 [2; 6,5]
<i>S. aureus</i>	2,6 [2; 5]	2,0 [2; 3]	2,5 [2; 4]	2,6 [2; 4,5]
<i>Candida spp.</i>	2,0 [2; 2]	3,0 [2; 4]*	3,0 [2; 5]*	2,3 [2; 4]
КОС / CNS	2,4 [2; 5]	3,5 [2; 5,5]*	2,0 [2; 3]	2,3 [2; 5,5]
<i>Corynebacterium spp.</i>	2,0 [2; 3]	2,5 [2; 4]	2,0 [2; 3]	2,4 [2; 4,5]
НАБ / NAB	2,8 [2; 6]	3,0 [2; 5]	2,3 [2; 4]	2,4 [2; 5,5]

Примечания: 1) КОС — коагулазо-отрицательные стафилококки; НАБ — неклостридиальные анаэробные бактерии. 2) * — $p < 0,05$
Notes: 1) CNS — coagulase-negative staphylococci; NAB — non-clostridial anaerobic bacteria. 2) * — $p < 0,05$

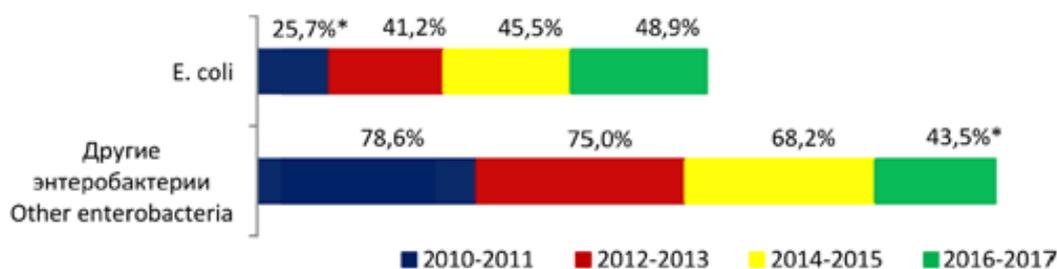


Рисунок 6. Динамика антибиотикорезистентности энтеробактерий к фосфомицину (* $p < 0,05$)
Figure 6. Dynamics of enterobacteria fosfomycin antibiotic resistance (* $p < 0,05$)

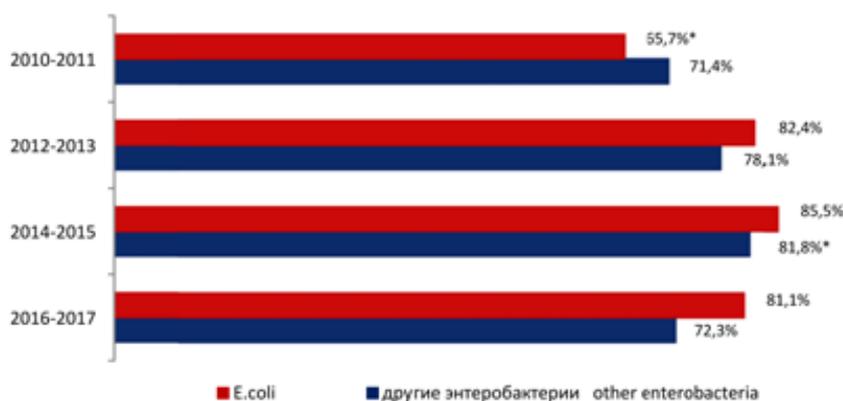


Рисунок 7. Частоты обнаружения энтеробактерий, продуцирующих БЛРС (* $p < 0,05$)
Figure 7. Detection frequency of extended-spectrum b-lactamase producing enterobacteria (* $p < 0,05$)

по сравнению с аналогичными в 2010 – 2011 гг. (рис. 8).

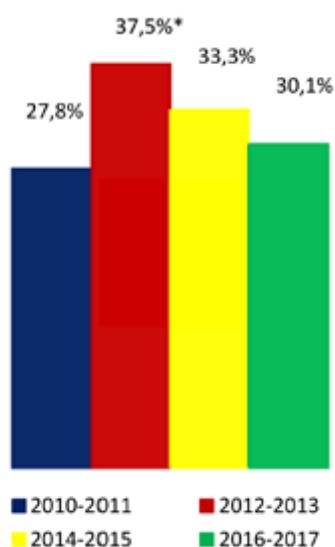


Рисунок 8. Динамика антибиотикорезистентности *Enterococcus spp.* к фосфомицину (* $p < 0,05$)
Figure 8. Dynamics of *Enterococcus spp.* fosfomycin antibiotic resistance (* $p < 0,05$)

При анализе АБР обширного кластера КОС (рис. 9) выявлены следующие тенденции: изучаемый признак значимо ($p < 0,05$) нарастал к 2017 году для фосфомицина, амикацина и фузидина и снижался ($p < 0,05$) для амоксициллин/клавулановой кислоты и некоторых карбапенемов.

Для представителей НАБ (рис. 10) выявлено снижение АБР к фосфомицину ($p < 0,05$), амоксициллин/клавулановой кислоте ($p > 0,05$), имипенему ($p < 0,05$) и значимое ($p < 0,05$) нарастание к меропенему и эртапенему.

Обсуждение

По поводу этиологической структуры РНИМП опубликовано достаточно большое количество работ с основным фокусом исследователей на представителях семейства *Enterobacteriaceae* [9, 10]. Мы никоим образом не игнорируем их роль в манифестации заболевания. Но возникает вопрос, а если только энтеробактерии причастны к развитию заболевания, то почему в течение десятилетий не намечается даже намек на прогресс в лечении этой сложной когорты пациентов? Почему микро-

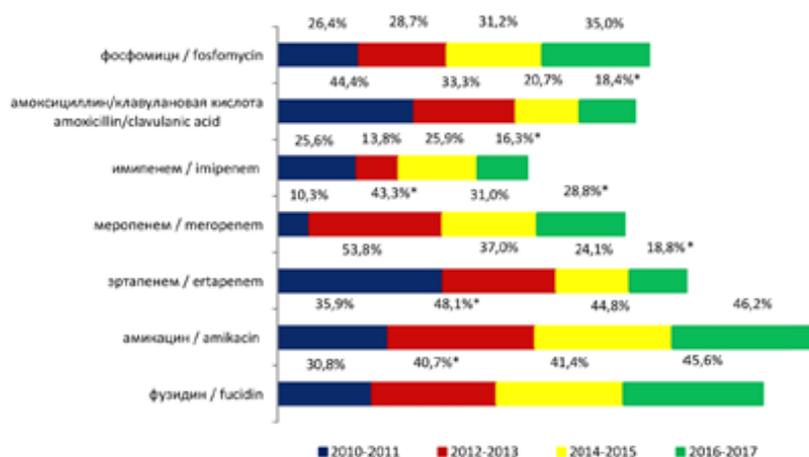


Рисунок 9. Динамика антибиотикорезистентности КОС (* $p < 0,05$)
Figure 9. Dynamics of coagulase-negative staphylococci antibiotic resistance (* $p < 0,05$)

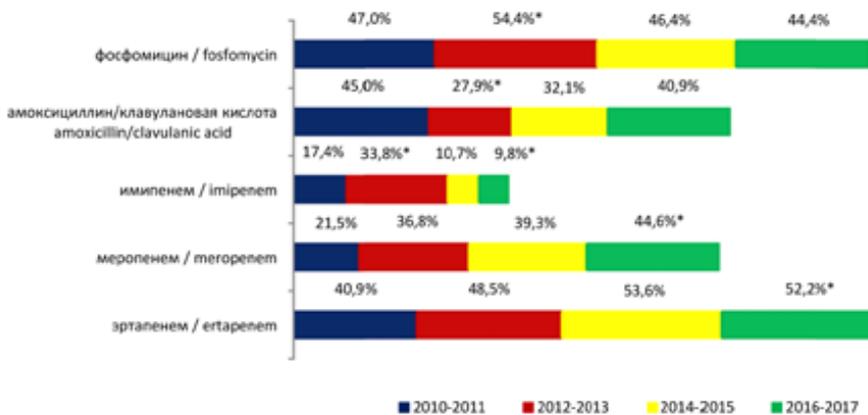


Рисунок 10. Динамика антибиотикорезистентности НАБ (* $p < 0,05$)
Figure 10. Dynamics of non-clostridial anaerobic bacteria antibiotic resistance (* $p < 0,05$)

мир снова и снова побеждает человека даже в таком «не сложном» вопросе как этиологическая структура РНИММП? Может быть, дело не только в бактериях и в их фантастической пластичности и приспособлению к макроорганизму, к антибактериальным препаратам, к тонким взаимоотношениям с иммунной системой и т.д. Видимо, основная проблема заключается в тех позициях, на которых стоит исследователь, занимающийся изучением данной проблемы. Невозможно рассматривать этиологическую структуру РНИММП, изолированно, в отрыве от микробиоты нашего организма в целом. Ведь сфокусировавшись только на строго определенной группе микроорганизмов (каузативные уропатогенны) за «кадром» остаются просто миры микроорганизмов, видовое разнообразие которых включает более 1000 видов с общим количеством генов более 3 миллионов [11–14].

Самую многочисленную (70,0%) нишу в макроорганизме по качественному признаку зани-

мает кишечник [15]. Его эпителиальные барьеры допускают возможность транслокации условно-патогенных микроорганизмов (заметьте всех, а не только энтеробактерий) в другие биотопы с дальнейшим дебютом воспаления. Причем работы некоторых исследователей [16, 17] свидетельствуют о том, что острый цистит хорошо вписывается в эту схему и мочевой микробиом в условиях острого цистита находится в дисбиотическом состоянии, тем самым вызывая воспаление мочевого пузыря и пиурию. Поэтому изучение этиологической структуры РНИММП связано с тем, на каких позициях инфицирования органов мочевой системы мы стоим. На восходящем пути или эндогенном (с гематогенной и лимфогенной транслокацией условно-патогенных микроорганизмов), или мы понимаем, что мочевой пузырь имеет свою микробиоту и возникшие дисбиотические изменения могут приводить к манифестации острого процесса? Полученные нами дан-

ные о микст-инфекции у пациенток с РНИМП ложатся в канву двух последних предположений. В данном контексте уместно процитировать авторов монографии «Urinary tract infection» (2017) К.А. Kline и А.Л. Lewis «...Мы предполагаем, что будущие исследования осветят ранее недооцененную роль полимикробной микробиоты в мочевых путях» [18].

В свете полученных данных для расшифровки патогенеза ряда хронических заболеваний макроорганизма активно изучается понятие «микробиота — кишечник — мозг» [19, 20]. Данная ось многофункциональная и включает в себя иммунные, эндокринные и нейрогуморальные пути. Однако абсолютно не изучена ось «микробиота — кишечник — органы мочевой системы». И если для кишечника уже сделаны попытки описания функционального ядра микробиоты с концепцией филометаболического ядра [12, 21–25], то для органов мочевой системы нет даже попыток в этом направлении.

Обсуждая вопросы АБР уропатогенов необходимо отметить, что данные во многих исследованиях разнонаправлены, что, по-видимому, связано с контингентом обследуемых и с множеством входящих факторов, в частности, длительности заболевания, количества рецидивов в год, количества курсов АБТ и т.д. Полученные нами результаты об АБР различных таксонов микробиоты, выделенных из мочи пациенток с РНИМП мы ни в коем случае не экстраполируем на другие центры, так как исследуемая когорта пациенток была сложной, в первую очередь, с анамнестических позиций. Проведенная работа еще раз подчеркивает сложность ведения данной когорты женщин, некую тупиковую ситуацию в плане проведения эффективной АБТ и ставит ряд вопросов, касающихся наших стереотипов

об этиологической структуре заболевания, его патогенезе и «эффективности» эмпирического антибактериального лечения данной патологии.

Выводы

1. У пациенток с РНИМП (2010 – 2017 гг.) в большинстве случаев в моче регистрируют аэробно-анаэробные бактериальные ассоциации. Частота обнаружения *E.coli* колеблется около 50,0%.

2. С 2010 по 2017 год в моче значимо ($p < 0,05$) снижаются частоты обнаружения *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, и повышаются *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphaera spp.* Данные изменения микробных паттернов мочи могут быть следствием антибактериальной терапии, а также дисбиотических изменений в близлежащих биотопах, в частности кишечнике.

3. Средние уровни бактериурии для представителей грампозитивной флоры и неклостридиальных анаэробов колебались от 10^2 до $10^{2,8}$ КОЕ/мл. Однако верхний размах (верхний квартиль) уровней бактериурии для основных таксонов микробиоты был $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

4. На протяжении 8 лет значимо ($p < 0,05$) нарастает антибиотикорезистентность *E.coli* к фосфомицину (48,9%) по сравнению с аналогичными показателям в 2010 году (25,7%) и снижается к 2017 году (43,5%) для других представителей семейства *Enterobacteriaceae* также по сравнению с 2010 годом (78,6%).

5. В течение 8 лет значимо ($p < 0,05$) увеличивается (81,1%) частота обнаружения штаммов *E. coli*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра по сравнению с показателями 2010 года (65,7%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевяков М.А. Иммунотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность. *Урология*. 2013;2:98-102. eLIBRARY ID: 19049071
2. Schaeffer AJ, Matulewicz RS, Klumpp DJ. Infections of the Urinary Tract. In Wein AJ, et al, editors, *Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition*. Philadelphia: Elsevier-Saunders. 2016
3. *Guidelines on urological infections*. EAU. 2019; 1374.
4. Меньшиков В.В. *Методики клинических лабораторных исследований*. М.: Лабора; 2009.
5. *Клинические рекомендации «Бактериологический анализ мочи»*. М.;2014.
6. Патент РФ № 2452774 «Способ определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы, эякулята» (Бюл. №16, 2012 г.). Авторы: Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А. [и др.].

REFERENCES

1. Shevyakov M.A. Immunotherapy of infectious and inflammatory diseases of the urinary tract and its effectiveness. *Urologia*. 2013;2:98-102 (In Russ.). eLIBRARY ID: 19049071
2. Schaeffer AJ, Matulewicz RS, Klumpp DJ. Infections of the Urinary Tract. In Wein AJ, et al, editors, *Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition*. Philadelphia: Elsevier-Saunders. 2016
3. *Guidelines on urological infections*. EAU. 2019; 1374.
4. Menshikov V.V. *Methods of clinical laboratory research*. М.: Lab; 2009: 880. (In Russ.).
5. *Clinical recommendations «Bacteriological analysis of urine»*. М.;2014. (In Russ.).
6. RF patent No. 2452774 «Method for determining bacteriological contamination of urine, prostate secretion, ejaculate» (Bull. No. 16, 2012). Authors: Naboka Y.L., Kogan M.I., Gudima I.A. [and etc.]. (In Russ.).

7. *Methodological guidelines 4.2.18990-04 Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs.* М.; 2004.
8. *Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. Clinical recommendations. Enlarged meeting of the interregional association of microbiology and antimicrobial chemotherapy (05.22.2015).* М.; 2015. (In Russ.).
9. Синякова, Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей – междисциплинарная проблема. *Медицинский совет.* 2014;9:100-102. eLIBRARY ID: 22411056
10. Палагин И.С., Сухоруклова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Мути́н М.Ю., Стребкова В.В., Тапальский Д.В., Ами́нева П.Г., Ветохина А.В., Сухорева М.В., Иванова И.А., Валиуллина И.Р., Лавриненко А.В., Частоедова А.Н., Широкова Т.М., Варибрус Е.В., Васильева И.Р., Доманская О.В., Беккер Г.Г., Кульчавеня Е.В., Плугин П.С., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Коган М.И., Набока Ю.Л., Жестков А.В., Лямин А.В., Хуснутдинова Т.А., Шипицына Е.В., Булкин А.Н., Москвитина Е.Н., Никифоровская Н.Н., Малев И.В., Варганова А.Н., Мартыанова Н.М., Быконя С.А., Волковская И.В., Малявин А.И., Сидорова Р.К., Хайдаршина Н.Э., Шамаева С.Х., Портнягина У.С., Ершова М.Г. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси, Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «ДАРМИС-2018». *Урология.* 2020;1:19-31. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.19-31>
11. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355-9. <https://doi.org/10.1126/science.1124234>
12. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
13. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, Versalovic J, Young V, Finlay BB. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012;12(5):611-22. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.10.012>
14. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(5):996-1047. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12075>
15. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
16. Yildirim S, Shoskes D, Kulkarni S, Laguna P. Urinary microbiome in uncomplicated and interstitial cystitis: is there any similarity? *World J Urol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03099-x>
17. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Джалагония К.Т., Черницкая М.Л., Иванов С.Н. Микробиота мочи и толстого кишечника у женщин с рецидивирующей неосложненной инфекцией нижних мочевых путей. *Вестник урологии.* 2019;7(2):59-65. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-59-65>
18. Mulvey MA, Klumpp D.J., Stapleton A.E. *Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management.* Washington, 2017.
19. Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy.* 2011;1(1):36-42. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2011.1.1.36>
20. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14105-25. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14105>
21. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affour-

20. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14105-25. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14105>
21. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henriksat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-4. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
22. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-30. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
23. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain [The human intestinal microbiota]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34 Suppl 1:S7-15. French. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70015-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70015-4)
24. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013;62(1):146-58. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301805>
25. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины.* 2015;40:12-34. eLIBRARY ID: 24210498
- tit JP, Egholm M, Henriksat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-4. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
22. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-30. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
23. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain [The human intestinal microbiota]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34 Suppl 1:S7-15. French. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70015-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70015-4)
24. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013;62(1):146-58. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301805>
25. Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya. The phylometabolic core of the microbiota of the intestine. *Almanac of clinical medicine.* 2015;40:12-34. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24210498

Сведения об авторах

Information about the authors

Юлия Лазаревна Набока – д.м.н., профессор; заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-0937-4573
e-mail: nula33@mail.ru

Анна Константиновна Алькина – студентка ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-2724-4000
e-mail: alkinann@yandex.ru

Михаил Иосифович Коган – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-1710-0169
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Ирина Александровна Гудима – к.м.н., доцент; доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0003-0995-7848
e-mail: nagu22@mail.ru

Халид Сулейманович Ибишев – д.м.н., доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-2954-842X
e-mail: lbishev22@mail.ru

Ксения Теймурзовна Джалагония – ассистент кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0003-4668-8704
e-mail: 7kseka7@mail.ru

Марина Леонидовна Черницкая – к.м.н.; доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-3368-5240
e-mail: marrizel@gmail.com

Yulia L. Naboka – M.D., Dr.Sc. (M), Full Prof.; Head, Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-0937-4573
e-mail: nula33@mail.ru

Anna K. Alkina – Student, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-2724-4000
e-mail: alkinann@yandex.ru

Mikhail I. Kogan – Honored Scientist of Russian Federation, M.D., Dr.Sc. (M), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-1710-0169
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Irina A. Gudima – M.D., Cand.Sc.(M); Assoc. Prof. (Docent); Assoc. Prof., Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0003-0995-7848
e-mail: nagu22@mail.ru

Khalid S. Ibishev – M.D., Dr.Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-2954-842X
e-mail: lbishev22@mail.ru

Ksenia T. Jalagoniya – M.D.; Assist., Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0003-4668-8704
e-mail: 7kseka7@mail.ru

Marina L. Chernitskaya – M.D., Cand.Sc.(M); Assist. Prof., Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-3368-5240
e-mail: marrizel@gmail.com



Сравнительная эффективность и безопасность трансуретральной и везикоскопической хирургии первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей

Александр В. Пирогов¹, Владимир В. Сизонов^{2,3}, Михаил И. Коган³

¹ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой»

414011, Россия, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6

²ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»

344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Введение. Исследовательский интерес к пузырно-мочеточниковому рефлюксу (ПМР) определяется сохраняющейся неудовлетворённостью результатами лечения, не исключающими развитие почечной недостаточности и артериальной гипертензии. Тактика ведения этих пациентов в настоящее время варьирует от динамического наблюдения до различных вариантов хирургической коррекции, что определяет актуальность разработки персонализированного подхода при выборе методики хирургического лечения.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности трансуретрального введения кополимера полиалкоголя полиакрилата (КПП) и везикоскопического транстригонального уретероцистоанастомоза (ВУЦА) по Козну.

Материалы и методы. Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 214 пациентов с первичным ПМР, оперированных с 2012 по 2018 год. Средний возраст $61,7 \pm 47,9$ месяцев. Девочек — 133 (62,1%), мальчиков — 81 (37,6%). Показанием к операции у 150 (70%) детей являлась рецидивирующая инфекция мочевых путей, у 64 (30%) — прогрессирующая рефлюкс-нефропатия. Двусторонний процесс наблюдали у 92 (43%) пациентов, левосторонний — у 69 (32%), правосторонний — у 53 (25%). Пациенты разделены на две группы. I группа — 119 (55,6%) пациентов (179 почечных единиц (ПЕ)), которым выполнено эндоскопическое лечение (ЭЛ) с использованием КПП. II группа — 95 (44,4%) детей (127 ПЕ) — выполнен везикоскопический УЦА. Каждая из групп разделена на подгруппы, включавшие ПЕ с низкой степенью (I–III ст.) ПМР и ПЕ с высокой степенью (IV–V ст.) ПМР. Градацию осложнений производили с помощью классификации Клавьен-Диндо. Статистический анализ и обработку полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и «STATISTICA 10».

Результаты. При сравнении гендерной структуры групп отличий не выявлено ($p > 0,05$). Средний возраст в I группе — $53,5 \pm 44,4$ месяцев, во II группе — $72,0 \pm 50,4$ месяцев ($p < 0,01$). Эпизоды инфекции мочевых путей до операции и двухсторонний ПМР чаще выявляли у пациентов I группы ($p < 0,05$). Медиана продолжительности операции (мин.) и послеоперационного пребывания (сут.) и квартильный размах [Q1; Q3] в группе I — 15 [15; 15] и 2 [2; 3], соответственно, а в группе II — 100 [80; 135] и 5 [4; 7], соответственно ($p < 0,01$). После первого ЭЛ ПМР устранён в подгруппе I (I–III ст.) в 91,7%, после второго ЭЛ общая эффективность увеличилась до 92,5%. В подгруппе II (I–III ст.) ПМР устранён у всех детей после первой операции ($p < 0,05$). Формирование контрлатерального ПМР при одностороннем ПМР пациентов группы I (I–III ст.) наблюдали в 12,8% случаев против 0 в группе II (I–III ст.) ($p < 0,05$). Достоверных отличий по частоте и тяжести послеоперационных осложнений между подгруппами I (I–III ст.) и II (I–III ст.) не выявлено ($p > 0,05$). В подгруппе I (IV–V ст.) после первого ЭЛ рефлюкс устранён в 76,3%, после второго ЭЛ общая эффективность составила 81,4%. В подгруппе II (IV–V ст.) ПМР устранён в 100% случаев ($p < 0,01$). При сравнении частоты формирования контрлатерального рефлюкса между подгруппами I (IV–V ст.) и II (IV–V ст.) различий не выявлено ($p > 0,05$). В подгруппе I (IV–V ст.) выявлено преобладание осложнений III степени ($p < 0,01$).

Выводы. Сравнительный анализ эффективности и безопасности хирургического лечения ПМР с использованием трансуретрального и везикоскопического доступов выявил, что ЭЛ предпочтительно использовать у пациентов с низкими степенями рефлюкса (I–III ст.). Везикоскопический доступ обеспечивает более высокую эффективность и безопасность у больных с высокими степенями ПМР (IV–V ст.) по сравнению с ЭЛ.

Ключевые слова: дети; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; кополимер полиалкоголя полиакрилат; везикоскопический уретероцистоанастомоз; сравнение

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Александр В. Пирогов – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Владимир В. Сизонов – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Михаил И. Коган – разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи.

Поступила в редакцию: 05.07.2020. **Принята к публикации:** 11.08.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Александр Владимирович Пирогов; тел.: +7 (927) 560-35-21; e-mail: alekspirogow@yandex.ru

Для цитирования: Пирогов А.В., Сизонов В.В., Коган М.И. Сравнительная эффективность и безопасность трансуретральной и везикоскопической хирургии первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Вестник урологии*. 2020;8(3):58-68. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-58-68>

Comparative analysis of efficacy and safety of transurethral and vesicoscopic surgery of primary vesicoureteral reflux in children

Alexander V. Pirogov¹, Vladimir V. Sizonov^{2,3}, Mikhail I. Kogan³

¹*Astrakhan Regional Children's Clinical Hospital n.a. N.N. Silishchevoy
414011, Russian Federation, Astrakhan, 6 Medikov str.*

²*Rostov Regional Children's Clinical Hospital
344015, Russian Federation, Rostov-on-Don, 14 339th Strelkovoy Divizii St.*

³*Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevskiy St.*

Introduction. Research interest in vesicoureteral reflux (VUR) is determined by continued dissatisfaction with the treatment results, which do not exclude the development of renal failure and hypertension. The management tactics of such patients currently range from the dynamic follow-up to various surgical correction options, which determines the relevance of developing a personalized approach when choosing a surgical treatment technique.

Purpose of the study. The study was aimed at a comparative analysis of the efficacy and safety of transurethral administration of a polyacrylate polyalcohol copolymer (PPC) and vesicoscopic transregional ureterovesical anastomosis (VUVA) according to Cohen.

Materials and methods. The study is based on a retrospective analysis of the results of treatment of 214 patients with primary VUR, who underwent surgery from 2012 to 2018. The average age was 61.7 ± 47.9 months. Girls — 133 (62.1%), boys — 81 (37.6%). Indication for surgery in 150 (70%) children was recurrent urinary tract infection, in 64 (30%) — progressive reflux nephropathy. Bilateral process was observed in 92 (43%) patients, left-sided — in 69 (32%), right-sided — in 53 (25%). Patients were divided into two groups. Group I — 119 (55.6%) patients (179 renal units (RU)), who underwent endoscopic treatment (ET) using PPC. Group II — 95 (44.4%) children (127 RU) who underwent VUVA. Each of the groups was divided into subgroups, including RU with a low grade of (I–III) VUR and RU with a high grade of (IV–V) VUR. Complications were graded using the Clavien-Dindo classification. Statistical analysis and processing of the obtained data were performed using Microsoft Excel and STATISTICA10 software.

Results. When comparing the gender structure of the groups, differences were not detected ($p > 0.05$). The average age in Group I was 53.5 ± 44.4 months, in Group II — 72.0 ± 50.4 months. ($p < 0.01$). Episodes of urinary tract infection before surgery and bilateral VUR were detected more often in patients of Group I ($p < 0.05$). Median duration of surgery (min.) and postoperative stay (days) and quartile range [Q1; Q3] in Group I were 15 [15; 15] and 2 [2; 3], respectively, and in Group II — 100 [80; 135] and 5 [4; 7], respectively ($p < 0.01$). After the first ET, VUR was eliminated in Subgroup I (I–III deg) in 91.7%; after the second ET, the overall efficiency increased to 92.5%. In Subgroup II (I–III deg), VUR was eliminated in all children after the first surgery ($p < 0.05$). The formation of contralateral VUR with unilateral VUR in patients of Group I (I–III) was observed in 12.8% of cases versus 0 in Group II (I–III) ($p < 0.05$). There were no significant differences in the frequency and severity of postoperative complications between subgroups I (I–III) and II (I–III) ($p > 0.05$). In Subgroup I (IV–V) after the first ET, reflux was eliminated in 76.3%, after the second ET the overall efficiency was 81.4%. In Subgroup II (IV–V deg), VUR was eliminated in 100% of cases ($p < 0.01$). When comparing the frequency of contralateral reflux formation between subgroups I (IV–V) and II (IV–V), no differences were found ($p > 0.05$). In Subgroup I (IV–V), a predominance of the III-grade complications ($p < 0.01$) was revealed.

Conclusion. A comparative analysis of the efficacy and safety of surgical treatment of VUR using transurethral and vesicoscopic approaches revealed that ET is preferred for patients with low reflux grades (I–III). Vesicoscopic approach provides higher efficacy and safety in patients with high VUR grades (IV–V) compared with ET.

Key words: children; vesicoureteral reflux; polyacrylate polyalcohol copolymer; vesicoscopic uretero-vesical anastomosis; comparison

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Authors' contributions: Alexander V. Pirogov – obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the article; Vladimir V. Sizonov – research design development, manuscript writing; Mikhail I. Kogan – research design, manuscript writing.

Received: 05.07.2020. **Accepted:** 11.08.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Alexander V. Pirogov; tel.: +7 (927) 560-35-21; e-mail: alekspirow@yandex.ru

For citation: Pirogov A.V., Sizonov V.V., Kogan M.I. Comparative analysis of efficacy and safety of transurethral and vesicoscopic surgery of primary vesicoureteral reflux in children. *Urology Herald*. 2020;8(3):58-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-58-68>

Введение

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) с момента его открытия в 1883 году В.И. Земблиновым [1] стал предметом широкой дискуссии, не утратившей свою остроту и до настоящего момента. Исследовательский интерес к ПМР определяется сохраняющейся неудовлетворённостью исходами лечения, не исключающими развитие почечной недостаточности и артериальной гипертензии [2, 3], связанных с невозможностью исключить развитие рефлюкс-нефропатии с одной стороны и высокой частотой встречаемости ПМР (0,4 – 1,8%) [4] с другой.

Тактика ведения пациентов в настоящее время варьирует от динамического наблюдения, как с использованием антибиотикопрофилактики, так и без неё, до различных вариантов хирургической коррекции. В любом случае целью лечения является сохранение почечной функции [5].

Наиболее популярными методиками хирургического лечения ПМР являются трансуретральная его коррекция различными объёмообразующими препаратами, и уретероцистоанастомоз (УЦА). Роль и место описанных методик оперативного лечения ПМР на сегодняшний день строго не определены, и разработка персонализированного подхода при выборе хирургической тактики является актуальной задачей [6, 7].

Цель исследования. В свете изложенного мы сочли актуальным сравнительный анализ эффективности и безопасности трансуретрального введения объёмообразующего препарата (кополимер полиалкоголя полиакрилата (КПП))

и везикоскопического транстригонального уретероцистоанастомоза по Коэну (ВУЦА).

Материалы и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 214 пациентов — это 306 почечных единиц (ПЕ) с первичным ПМР, оперированных с 2012 по 2018 год. Средний возраст $61,7 \pm 47,9$ месяцев в диапазоне от 2 месяцев до 17 лет включительно. Девочек — 133 (62,1%), мальчиков — 81 (37,6%). Рецидивирующие ИМП явились показанием к хирургическому лечению у 150 (70%) детей, в 64 (30%) случаях показания к операции формировали на фоне прогрессирующей рефлюкс-нефропатии. Двусторонний процесс наблюдали у 92 (43%) пациентов, левосторонний — у 69 (32%), правосторонний — у 53 (25%). ПМР III степени диагностирован в подавляющем большинстве ПЕ (36%), IV степени в каждой третьей (30%) ПЕ (табл. 1).

Больные разделены на две группы. Первая группа — 119 детей (55,6%) включала 179 ПЕ, где выполняли эндоскопическое лечение рефлюкса (ЭЛР) с использованием кополимера полиалкоголя полиакрилата (КПП) (Vantris). Вторая группа — 95 пациентов (44,4%) состоящая из 127 ПЕ, где выполнен ВУЦА по Коэну. В свою очередь каждая из групп разделена на подгруппы, включавшие ПЕ с низкой степенью (I–III ст.) и ПЕ с высокой степенью (IV–V ст.) ПМР (рис.)

Исключены из исследования пациенты, имеющие в анамнезе какие-либо операции на мочевом пузыре, уретероцистоанастомозе, нейрогенный мочевой пузырь, полное удвоение

Таблица 1. Степень пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечных единицах

Table 1. The grade of vesicoureteral reflux presented in the renal units

Степень ПМР VUR grade	I	II	III	IV	V	Итого Total
Количество ПЕ RU index	23 (8%)	61 (20%)	111 (36%)	91 (30%)	20 (6%)	306

Примечания: ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ПЕ — почечные единицы

Notes: VUR — vesicoureteral reflux; RU — the renal units

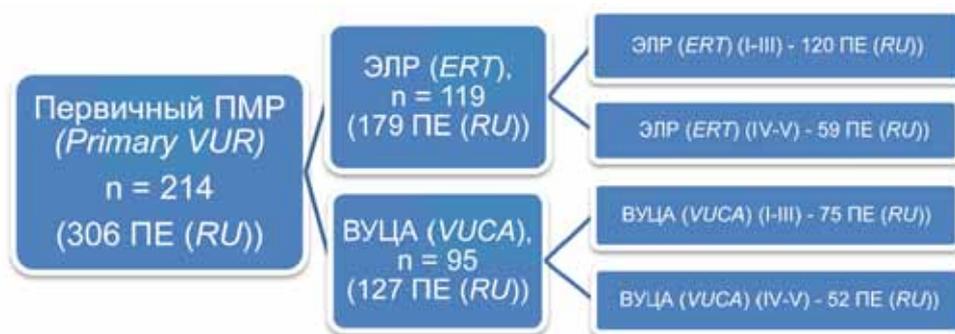


Рисунок. Распределение пациентов с первичным ПМР на группы и подгруппы (ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс, ПЕ — почечные единицы, ЭЛР — эндоскопическое лечение рефлюкса, ВУЦА — везикоскопический транстригональный уретероцистоанастомоз)

Figure. Distribution of patients with primary VUR into groups and subgroups (VUR — vesicoureteral reflux, ERT — endoscopic reflux treatment, VUCA — Cohen's vesicoscopic transtrigonal ureterocystoanastomosis, RU — the renal units)

верхних мочевых путей, сопутствующую патологию нижних мочевых путей.

Рефлюкс градуировали с использованием классификации международного комитета по изучению рефлюкса (International Reflux Study Committee (IRSC) [8]. ПМР диагностировали по результатам микционной цистографии.

Хирургическое лечение выполняли при наличии осложнённого рецидивирующего течения инфекции мочевых путей (ИМП), снижения дифференциальной почечной функции, прогрессирующей рефлюкс-нефропатии. В части случаев показания к оперативному лечению формировались вследствие отказа родителей от консервативной терапии.

ВУЦА выполняли аналогично предложенной в 2005 году методике [9] с частичными изменениями. Основные этапы идентичны предложенному в 1975 году вариантом транстригонального уретероцистоанастомоза [10], с дополнениями, внесёнными в 2005 году [9], соответствовали описанной нами технике [11, 12].

ЭЛР выполняли с использованием в качестве объём образующего вещества КПП, под общим обезболиванием, используя технику: STING [13], HIT [14]. Выбор методики введения зависел от формы устья согласно предложенной в 2008 году классификации [15]. При выявлении устья типа H2 и H3 использовали технику HIT, при обнаружении устья H0 и H1 использовали технику STING. Среднее количество введенного КПП при выполнении ЭЛР — $0,27 \pm 0,1$ мл.

Через сутки после ЭЛР выполняли контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ). После ВУЦА первое УЗИ выполняли через сутки после удаления мочеточникового дренажа или на следующий день после операции если дренаж не устанавливали. В дальнейшем УЗИ выполняли

через 1, 6, 12 месяцев после операции. После года наблюдения за больными с ПМР, вне зависимости от наличия жалоб и клинических проявлений выполняли в дальнейшем УЗИ каждые 6 месяцев.

Микционную цистоуретрографию (МЦУГ) после ЭЛР производили через 4 – 6 месяцев, а у пациентов группы ВУЦА — при наличии рецидивирующего течения ИМП или выявления при УЗИ дилатации верхних мочевых путей.

Градацию осложнений производили с помощью классификации Клавьен-Диндо.

Статистический анализ и обработку полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и «STATISTICA 10» (версия 10, StatSoft, Inc, Tulsa, USA) и «R» (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). При проверке на нормальность использовали критерии Шапиро-Уилка, Колмагорова-Смирнова, а также оценивали коэффициенты асимметрии и эксцессу выборки. В качестве описательной статистики для исчисляемых параметров использовали медианы, средние значения, стандартные отклонения и квартильный размах (Q1; Q3) и числа/проценты для качественных показателей. С целью сравнения исчисляемых переменных использовали непараметрический тест Манна-Уитни, для сравнения качественных переменных использовался критерий Пирсона (χ^2). Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты

При сравнении гендерной структуры групп ЭЛР и ВУЦА отличий не выявлено ($p > 0,05$). Средний возраст в группе с ЭЛР — $53,5 \pm 44,4$ месяцев. Достоверно ниже, чем в группе ВУЦА —

72,0 ± 50,4 месяцев ($p < 0,01$). Эпизоды ИМП до операции значимо чаще выявляли у пациентов ЭЛР (75,6% против 63,2% в группе ВУЦА) ($p < 0,05$). Двусторонний процесс встречался чаще в группе ЭЛР, чем в группе ВУЦА, 50,4% и 33,7% соответственно ($p < 0,05$). Не выявлено отличий между группами при попарном сравнении частоты различных степеней ПМР в ПЕ ($p > 0,05$) (табл. 2).

Медиана продолжительности операции (мин.) и послеоперационного пребывания (сут.) и квартильный размах [Q1; Q3] в группе ЭЛР составили 15 [15; 15] и 2 [2; 3], соответственно, что достоверно меньше аналогичных значений в группе ВУЦА — 100 [80; 135] и 5 [4; 7], соответственно ($p < 0,01$).

При однократном введении КПП устранение рефлюкса в ПЕ подгруппы ЭЛР (I–III ст.) удалось достичь в 110 ПЕ (91,7%), в одном случае для

устранения ПМР понадобилась вторая инъекция КПП. В подгруппе ВУЦА (I–III ст.) ПМР устранены во всех 75 ПЕ (100%). Таким образом, ВУЦА оказался достоверно эффективнее ($p < 0,05$) по сравнению с ЭЛР при низких степенях (I–III) ПМР (табл. 3).

Формирование контрлатерального ПМР при одностороннем процессе наблюдали в группе ЭЛР (I–III ст.) в 12,8% случаев против 0 в группе ВУЦА (I–III ст.) ($p < 0,05$) (табл. 3).

Достоверных отличий по частоте и тяжести послеоперационных осложнений по Клавьен-Диндо между подгруппами ЭЛР (I–III ст.) и ВУЦА (I–III ст.) не выявлено (табл. 3).

Однако в группе ЭЛР (I–III ст.) наблюдали больше тяжёлых осложнений III степени — два случая обструкция уретерovesикального сегмента (УВС), устранённых путём формирования

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп
Table 2. Comparative demographics of the groups

Характеристики <i>Demographics</i>	ЭЛР <i>ELR</i>	ВУЦА <i>VUCA</i>	<i>p</i>
Количество пациентов (ПЕ) <i>Number of patients (RU)</i>	119 (179)	95 (127)	
Девочки <i>Girls</i>	70 (58,8%)	63 (66,3%)	> 0,05
Мальчики <i>Boys</i>	49 (41,2%)	32 (33,7%)	> 0,05
Возраст, месяцы <i>Age, months</i>	53,5 ± 44,4	72,0 ± 50,4	< 0,01
Фебрильная ИМП <i>Febrile UTI</i>	90 (75,6%)	60 (63,2%)	< 0,05
Отсутствие ИМП <i>No UTI</i>	29 (24,4%)	35 (36,8%)	< 0,05
Двусторонний ПМР <i>Double-sided VUR</i>	60 (50,4%)	32 (33,7%)	< 0,05
Левосторонний ПМР <i>Left-sided PMR</i>	34 (28,6%)	35 (36,8%)	> 0,05
Правосторонний ПМР <i>Right-sided PMR</i>	25 (21,0%)	28 (29,5%)	> 0,05
Степени ПМР <i>VUR grades</i>			
I	16 (9%)	7 (6%)	> 0,05
II	39 (22%)	22 (17%)	> 0,05
III	65 (36%)	46 (36%)	> 0,05
IV	48 (27%)	43 (34%)	> 0,05
V	11 (6%)	9 (7%)	> 0,05

Примечания: ПЕ — почечные единицы; ИМП — инфекция мочевых путей; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ЭЛР — эндоскопическое лечение рефлюкса; ВУЦА — везикоскопический транстригональный уретероцистоанастомоз по Коэну

Notes: RU — the renal units; UTI — urinary tract infection; VUR — vesicoureteral reflux; ELR — endoscopic reflux treatment; VUCA — Cohen's vesicoscopic transtrigonal ureterocystoanastomosis

Таблица 3. Результаты лечения в подгруппах ЭЛР (I–III степени) и ВУЦА (I–III степени)
Table 3. Treatment results in the ERT (I–III grades) and VUCA (I–III grades) subgroups

Характеристики <i>Demographics</i>	ЭЛР (ERT) (I–III) (n = 120)	ВУЦА (VUCA) (I–III) (n = 75)	p
Эффективность после 1 операции <i>Efficiency after 1st operation</i>	110 (91,8%)	75 (100%)	< 0,05
Эффективность после 2 операции <i>Efficiency after 2nd operation</i>	111 (92,5%)	0	< 0,05
Общая эффективность <i>Total efficiency</i>	111 (92,5%)	75 (100%)	< 0,05
Формирование контрлатерального ПМР при одностороннем рефлюксе <i>The contralateral VUR formation in case of unilateral reflux</i>	5 (12,8%) / 39	0 / 32	< 0,05
Осложнения по Клавьен-Диндо (степени) <i>Complications by Clavien-Dindo (grades)</i>			
I	1 (0,8%)	4 (5,3%)	> 0,05
II	0	0	
III	11 (9,2%)	4 (5,3%)	> 0,05
IV	0	0	
V	0	0	
всего <i>total</i>	12 (10%)	8 (10,6%)	> 0,05

Примечания: ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ЭЛР — эндоскопическое лечение рефлюкса; ВУЦА — везикоскопический транстригональный уретероцистоанастомоз по Коэну

Notes: VUR — vesicoureteral reflux; ELR — endoscopic reflux treatment; VUCA — Cohen's vesicoscopic transtrigonal ureterocystoanastomosis

ВУЦА, 9 случаев рецидива ПМР, потребовавших повторных вмешательств и меньше осложнений 1 степени — рецидив ПМР, который не требовал хирургической коррекции.

В подгруппе ВУЦА (I–III ст.) осложнения отличались разнообразием, но по тяжести были сопоставимы с осложнениями в подгруппе ЭЛР (I–III ст.). Осложнения III степени выявлены в 4 случаях — 1 случай острой обструкции УВС в раннем послеоперационном периоде (ликвидирован установкой пункционной нефростомы), 1 случай миграции наружного дренажа мочеточника в мочевой пузырь (удалён трансуретрально), 1 случай развития околопузырной уриномы (устранена лапароскопической санацией) и 1 случай — инородные тела мочевого пузыря (шовный материал — удалённого трансуретрально). Осложнения I степени: 1 случай фебрильной ИМП; 1 случай развития околопузырной гематомы; 2 случая переходящей обструкции в УВС.

В подгруппе ЭЛР (IV–V ст.) при однократном введении КПП в 59 ПЕ ПМР устранён в 45 (76,3%).

Повторное ЭЛР по поводу рецидива выполнено в 9 ПЕ, в результате ПМР устранён здесь в 3 ПЕ. Таким образом ПМР после двух ЭЛР устранён в 48 ПЕ (81,4%). В подгруппе ВУЦА (IV–V ст.) рефлюкс устранён во всех 52 ПЕ (100%) после единственной операции, и эффективность операции оказалась выше по сравнению с подгруппой ЭЛР (IV–V ст.) ($p < 0,01$). (табл. 4). При сравнении частоты формирования контрлатерального ПМР у пациентов с односторонним процессом между подгруппами ЭЛР (IV–V ст.) и ВУЦА (IV–V ст.) достоверных различий не выявлено — 13,3% и 6,9% соответственно ($p > 0,05$) (табл. 4).

В подгруппе ЭЛР (IV–V ст.) выявлено преобладание осложнений III степени: 7 ПЕ с обструкцией УВС, устранённой путём формирования ВУЦА; 14 ПЕ с рецидивом ПМР (7 из которых ПМР устранён путём формирования ВУЦА, 3 — повторным ЭЛР, 4 — исчезли из под наблюдения). В группе ВУЦА (IV–V ст.) выявлена одна острая обструкция УВС в раннем послеоперационном периоде, потребовавшая установки пункционной нефросто-

Таблица 4. Результаты лечения в подгруппах ЭЛР (IV–V степени) и ВУЦА (IV–V степени)
Table 4. Treatment results in the ERT (IV–V grades) and VUCA (IV–V grades) subgroups

Характеристики <i>Demographics</i>	ЭЛР (ERT) (IV–V) (n = 59)	ВУЦА (VUCA) (IV–V) (n = 52)	p
Эффективность после 1 операции <i>Efficiency after 1st operation</i>	45 (76,3%)	52 (100%)	< 0,01
Эффективность после 2 операции <i>Efficiency after 2nd operation</i>	48 (81,4%)	0	< 0,01
Общая эффективность <i>Total efficiency</i>	81,4%	100%	< 0,01
Формирование контрлатерального ПМР при одностороннем рефлюксе <i>The contralateral VUR formation in case of unilat- eral reflux</i>	2 (13,3%) / 15	2 (6,9%) / 29	> 0,05
Осложнения по Клавьен-Диндо (степени) <i>Complications by Clavien-Dindo (grades)</i>			
I	2 (3,4%)	5 (9,6%)	> 0,05
II	0	0	
III	21 (35,6%)	2 (3,8%)	< 0,01
IV	0	0	
V	0	0	
всего <i>total</i>	23 (38,9%)	7 (13,5%)	< 0,01

Примечания: ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ЭЛР — эндоскопическое лечение рефлюкса; ВУЦА — везикоскопический транстригональный уретероцистоанастомоз по Коэну

Notes: VUR — vesicoureteral reflux; ELR — endoscopic reflux treatment; VUCA — Cohen's vesicoscopic transtrigonal ureterocystoanastomosis

мы, и 1 случай подтекания мочи из троакарного доступа после удаления дренажей, устранённый катетеризацией мочевого пузыря (табл. 4). Не обнаружено достоверных различий в количестве осложнений I степени ($p > 0,05$). Так, в подгруппе ЭЛР (IV–V ст.) — это 2 случая фебрильной ИМП в раннем послеоперационном периоде, устранённых консервативно, в подгруппе ВУЦА (IV–V ст.) — 3 случая фебрильной ИМП, 1 случай подтекания мочи из троакарного доступа, через который выведен дренаж мочеточника, самостоятельно купированный после удаления уретерального дренажа, 1 случай позадипузырной гематомы, спонтанно исчезнувшей (табл. 4).

Обсуждение

Неослабевающий исследовательский интерес к проблеме ПМР реализован в большом количестве публикаций как в отечественной, так и зарубежной литературе. Несмотря на это попытки сформировать консенсус в части оказания

помощи пациентам с ПМР сталкиваются с отсутствием достаточного количества качественных исследований, которые могли бы быть положены в основу современных клинических рекомендаций. В текущих клинических рекомендациях ESPU [5] авторы в преамбуле указывают на невозможность стандартного подхода в формировании документа, учитывая отсутствие достаточного количества рандомизированных исследований. Последние рекомендации являются исключительно панельными и отражают лишь мнение экспертов, участвовавших в их создании.

Вышеизложенное создаёт условия для многообразия подходов к реализации лечебной тактики. Выбор метода лечения основывается преимущественно на учёте большого количества факторов риска развития рефлюкс-нефропатии. Существует достаточно широкий консенсус в части определения момента перехода к хирургическому лечению от консервативного подхода. Смена лечебной тактики предпринимается при

отсутствии эффекта от консервативной терапии [5–7].

Рекомендации по выбору метода хирургического лечения весьма расплывчаты и в подавляющем числе случаев окончательное решение основано на субъективном подходе хирурга.

Исторически хирургия ПМР начиналась с внедрения в середине XX столетия разнообразных оперативных методик [10, 16, 17], суть которых сводилась к удлинению подслизистого отдела мочеточника. Открытые антирефлюксные вмешательства обеспечивают высокую эффективность: 92 – 98% [18], однако отличались и отличаются высокой травматичностью, требуют продолжительного госпитального этапа и длительного периода реабилитации, и не всегда удовлетворяют пациентов и их родителей косметическим результатом.

ЭЛ ПМР, предложенное в 1981 году E. Matouschek [19], и популяризированная O'Donnell [13], является прекрасной альтернативой как длительной антибактериальной терапии, так и открытым антрирефлюксным операциям. Однако, общая эффективность ЭЛР с использованием различных препаратов после одной или двух инъекций остаётся ниже эффективности открытых антирефлюксных операций и составляет 85% [20]. Появление КПП в арсенале имплантов позволило повысить эффективность ЭЛР [21], но сопровождалось увеличением частоты обструктивных осложнений [22–24].

Описанные тенденции определили актуальность разработки и внедрения малоинвазивных хирургических технологий, основанных на реализации принципов формирования антирефлюксной защиты с использованием лапароскопического [25–26] и везикоскопического доступов (ВД) [27].

Использованный в нашем исследовании ВД сочетает в себе преимущества эндоскопической и лапароскопической хирургии с эффективностью открытого уретероцистоанастомоза (ОУЦА) [6, 9, 11, 12, 28–30] исключая негативное влияние пневмоперитонеума на организм ребёнка.

Таким образом, в настоящий момент нет общепринятого консенсуса, какой подход можно признать «золотым стандартом» в лечении ПМР [6, 7]. С учётом этого мы ретроспективно сравнили особенности и результаты лечения первичного ПМР с использованием трансуретрального и ВД.

Определение хирургической тактики в зависимости от степени рефлюкса реализовали на основе актуальных европейских клинических рекомендаций [5], положив в основу разделения

подгрупп с градацией рефлюксов на высокую (IV–V ст.) и низкую (I–III ст.) степени.

Средний возраст пациентов в группе ЭЛР оказался достоверно ниже чем в группе ВУЦА ($p < 0,01$), что можно объяснить, во-первых: естественным предпочтением хирурга оперировать младших детей наименее инвазивным способом, во-вторых: везикоскопические манипуляции требуют пространства в полости мочевого пузыря, которое естественно ограничено у детей младшего возраста, что затрудняет формирование УЦА у этих пациентов.

ИМП преобладали в структуре показаний к операции в группе ЭЛР ($p < 0,05$) и являлась основным показанием к операции у детей младшего возраста, тогда как прогрессирование рефлюкснефропатии и являлись показанием к операции лечению у большего количества пациентов группы ВУЦА.

Среди пациентов ЭЛР, было больше случаев двухстороннего ПМР, что обусловлено, с нашей точки зрения, естественным желанием хирурга избежать возникающих технических трудностей при формировании ВУЦА с двух сторон.

Анализ наших данных демонстрирует преимущества трансуретрального доступа при хирургическом лечении ПМР низких степеней (I–III ст.), которые определяются низкой травматичностью доступа при сопоставимом уровне эффективности, а также количеством осложнений, даже несмотря на большее количество рефлюксов, сформировавшихся в послеоперационном периоде с противоположенной стороны.

Сравнение результатов лечения ПМР с IV–V степенью рефлюкса с использованием трансуретрального и везикоскопического доступов, напротив, продемонстрировало, что у этой группы детей оптимальным следует считать использование везикоскопического доступа, который обеспечивает большую эффективность при меньшем количестве тяжёлых осложнений и при одинаковой вероятности формирования ПМР с противоположной стороны.

Заключение

Сравнительный анализ эффективности и безопасности хирургического лечения ПМР с использованием трансуретрального и ВД выявил, что ЭЛР предпочтительно использовать у пациентов с низкими степенями рефлюкса (I–III ст.). ВД обеспечивает более высокую эффективность и безопасность у больных с высокими степенями рефлюкса (IV–V ст.) при сравнении с ЭЛР.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Рябцева А.В., Фомин Д.К., Яцык С.П., Шарков С.М., Абрамов К.С. Исторические аспекты изучения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(6):67-74. eLIBRARY ID: 12805122
2. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F; Italkid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):e382-7. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.e382>
3. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(431):22-30. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb01315.x>
4. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*. 2000;30(9):587-93. <https://doi.org/10.1007/s002470000263>
5. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020*. ISBN 978-94-92671-07-3.
6. Chung KLY, Sihoe J, Liu K, Chao N, Hung J, Liu C, Yam F, Leung Y, Tam P, Lee KH, Leung M. Surgical Outcome Analysis of Pneumovesicoscopic Ureteral Reimplantation and Endoscopic Dextranomer/Hyaluronic Acid Injection for Primary Vesicoureteral Reflux in Children: A Multicenter 12-Year Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(3):348-353. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0281>
7. Kirsch AJ, Arlen AM. Evolving surgical management of pediatric vesicoureteral reflux: is open ureteral reimplantation still the 'Gold Standard'? *Int Braz J Urol*. 2020;46(3):314-321. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.99.05>
8. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):105-9. <https://doi.org/10.1007/BF02388714>
9. Yeung CK, Sihoe JD, Borzi PA. Endoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation under carbon dioxide bladder insufflation: a novel technique. *J Endourol*. 2005;19(3):295-9. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.295>
10. Cohen SJ. Uretero cystoneostomie: eine neue antireflux technik. *Aktuelle Urol*. 1975;6:1-6.
11. Пирогов А.В., Сизонов В.В. Сравнительный анализ эффективности реимплантации мочеточников при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и обструкции уретеро-везикального сегмента с использованием везикоскопического доступа у детей. *Вестник урологии*. 2017;5(4):47-57. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-4-47-57>
12. Пирогов А.В., Сизонов В.В., Коган М.И. Опыт 157 везикоскопических операций у детей. *Урология*. 2017;6:59-64. eLIBRARY ID: 30754512
13. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6436):7-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6436.7>
14. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2413-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000127754.79866.7f>
15. Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ. Dynamic hydrodistention classification of the ureter and the double hit method to correct vesicoureteral reflux. *Arch Esp Urol*. 2008;61(8):882-7. <https://doi.org/10.4321/s0004-06142008000800005>
16. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1958;79(6):932-41. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66369-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66369-9)
17. Riabtseva A.V., Fomin D.K., Yatsyk S.P., Sharkov S.M., Abramov K.S. Historical aspects of the vesicoureteral reflux study among children. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(6):67-74. (In Russ.). eLIBRARY ID: 12805122
2. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F; Italkid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):e382-7. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.e382>
3. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(431):22-30. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb01315.x>
4. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*. 2000;30(9):587-93. <https://doi.org/10.1007/s002470000263>
5. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020*. ISBN 978-94-92671-07-3.
6. Chung KLY, Sihoe J, Liu K, Chao N, Hung J, Liu C, Yam F, Leung Y, Tam P, Lee KH, Leung M. Surgical Outcome Analysis of Pneumovesicoscopic Ureteral Reimplantation and Endoscopic Dextranomer/Hyaluronic Acid Injection for Primary Vesicoureteral Reflux in Children: A Multicenter 12-Year Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(3):348-353. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0281>
7. Kirsch AJ, Arlen AM. Evolving surgical management of pediatric vesicoureteral reflux: is open ureteral reimplantation still the 'Gold Standard'? *Int Braz J Urol*. 2020;46(3):314-321. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.99.05>
8. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):105-9. <https://doi.org/10.1007/BF02388714>
9. Yeung CK, Sihoe JD, Borzi PA. Endoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation under carbon dioxide bladder insufflation: a novel technique. *J Endourol*. 2005;19(3):295-9. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.295>
10. Cohen SJ. Uretero cystoneostomie: eine neue antireflux technik. *Aktuelle Urol*. 1975;6:1-6.
11. Pirogov A.V., Sizonov V.V. Comparative analysis of efficacy of ureteral reimplantation at vesicoureteral reflux and ureterovesical junction obstruction using vesicoscopic approach in children. *Herald Urology*. 2017;5(4):47-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-4-47-57>
12. Pirogov A.V., Sizonov V.V., Kogan M.I. Experience of 157 vesicoscopic operations in children. *Urologiia*. 2017;6:59-64 (In Russ.) eLIBRARY ID: 30754512
13. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6436):7-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6436.7>
14. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2413-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000127754.79866.7f>
15. Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ. Dynamic hydrodistention classification of the ureter and the double hit method to correct vesicoureteral reflux. *Arch Esp Urol*. 2008;61(8):882-7. <https://doi.org/10.4321/s0004-06142008000800005>
16. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1958;79(6):932-41. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66369-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66369-9)
17. Gregoir W. Le traitement chirurgical du reflux vesico-ureteral con- genital. *Acta Chir Belg*. 1964;63:432.;

17. Gregoir W. Le traitement chirurgical du reflux vesico-ureteral con- genital. *Acta Chir Belg.* 1964;63:432.;
18. Bisignani G, Decter RM. Voiding cystourethrography after uncomplicated ureteral reimplantation in children: is it necessary? *J Urol.* 1997;158(3 Pt 2):1229-31. <https://doi.org/10.1097/00005392-199709000-00145>
19. Matouschek E. Die Behandlung des vesikorenen Refluxes durch transurethrale Einspritzung von Teflonpaste [Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection (author's transl)]. *Urologe A.* 1981;20(5):263-4. German. PMID: 7197421.
20. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* 2006;175(2):716-22. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00210-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00210-7)
21. Chertin B, Arafeh WA, Zeldin A, Ostrovsky IA, Kocherov S. Endoscopic correction of VUR using vantris as a new non-biodegradable tissue augmenting substance: three years of prospective follow-up. *Urology.* 2013;82(1):201-4. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2013.01.024>
22. Alizadeh F, Mazdak H, Khorrami MH, Khalighinejad P, Shoureshi P. Postoperative ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris®). *J Pediatr Urol.* 2013;9(4):488-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.11.007>
23. Сизонов В.В., Акрамов Н.Р., Бондаренко С.Г., Долгов Б.В., Дубров В.И., Каганцов И.М., Пирогов А.В., Шкляр В.Н., Щедров Д.Н., Гарманова Т.Н. Обструктивные осложнения эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия.* 2016;20(4):181-184. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2016-20-4-181-184>
24. Sizonov VV, Kagantsov IM, Mayr JM, Akramov NR, Pirogov AV, Gasanov ZA. Risk factors for obstructive complications after endoscopic correction of vesicoureteral reflux using polyacrylate polyalcohol copolymer. *Medicine.* 2020;99:22(e20386). <https://doi.org/10.1097/md.0000000000020386>
25. Ehrlich RM, Gershman A, Fuchs G. Laparoscopic vesicoureteroplasty in children: initial case reports. *Urology.* 1994;43(2):255-61. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(94\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0090-4295(94)90058-2)
26. Bondarenko S. Laparoscopic extravesical transverse ureteral reimplantation in children with obstructive megaureter. *J Pediatr Urol.* 2013;9(4):437-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.01.001>
27. Okamura K, Ono Y, Yamada Y, Kato T, Tsuji Y, Ohshima S, Miyake K. Endoscopic trigonoplasty for primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol.* 1995;75(3):390-4. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1995.tb07355.x>
28. Valla JS, Steyaert H, Griffin SJ, Lauron J, Fragoso AC, Arnaud P, Léculté R. Transvesicoscopic Cohen ureteric reimplantation for vesicoureteral reflux in children: a single-centre 5-year experience. *J Pediatr Urol.* 2009;5(6):466-71. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2009.03.012>
29. Jayanthi VR. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: High success rate for elimination of primary reflux. *J Pediatr Urol.* 2018;14(4):324.e1-324.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.04.005>
30. Tae BS, Jeon BJ, Choi H, Park JY, Bae JH. Comparison of open and pneumovesical approaches for Politano-Leadbetter ureteric reimplantation: a single-center long-term follow-up study. *J Pediatr Urol.* 2019;15(5):513.e1-513.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.05.033>
18. Bisignani G, Decter RM. Voiding cystourethrography after uncomplicated ureteral reimplantation in children: is it necessary? *J Urol.* 1997;158(3 Pt 2):1229-31. <https://doi.org/10.1097/00005392-199709000-00145>
19. Matouschek E. Die Behandlung des vesikorenen Refluxes durch transurethrale Einspritzung von Teflonpaste [Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection (author's transl)]. *Urologe A.* 1981;20(5):263-4. German. PMID: 7197421.
20. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* 2006;175(2):716-22. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00210-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00210-7)
21. Chertin B, Arafeh WA, Zeldin A, Ostrovsky IA, Kocherov S. Endoscopic correction of VUR using vantris as a new non-biodegradable tissue augmenting substance: three years of prospective follow-up. *Urology.* 2013;82(1):201-4. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2013.01.024>
22. Alizadeh F, Mazdak H, Khorrami MH, Khalighinejad P, Shoureshi P. Postoperative ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris®). *J Pediatr Urol.* 2013;9(4):488-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.11.007>
23. Sizonov VV., Akramov N.R., Bondarenko S.G., Dlgov B.L., Dubrov V.I., Kagantsov I.M., Pirogov A.V., Shklyar V.N., Shchedrov D.N., Garmanova T.N. Obstructive complications of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery).* 2016; 20(4):181-184. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2016-20-4-181-184>
24. Sizonov VV, Kagantsov IM, Mayr JM, Akramov NR, Pirogov AV, Gasanov ZA. Risk factors for obstructive complications after endoscopic correction of vesicoureteral reflux using polyacrylate polyalcohol copolymer. *Medicine.* 2020;99:22(e20386). <https://doi.org/10.1097/md.0000000000020386>
25. Ehrlich RM, Gershman A, Fuchs G. Laparoscopic vesicoureteroplasty in children: initial case reports. *Urology.* 1994;43(2):255-61. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(94\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0090-4295(94)90058-2)
26. Bondarenko S. Laparoscopic extravesical transverse ureteral reimplantation in children with obstructive megaureter. *J Pediatr Urol.* 2013;9(4):437-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.01.001>
27. Okamura K, Ono Y, Yamada Y, Kato T, Tsuji Y, Ohshima S, Miyake K. Endoscopic trigonoplasty for primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol.* 1995;75(3):390-4. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1995.tb07355.x>
28. Valla JS, Steyaert H, Griffin SJ, Lauron J, Fragoso AC, Arnaud P, Léculté R. Transvesicoscopic Cohen ureteric reimplantation for vesicoureteral reflux in children: a single-centre 5-year experience. *J Pediatr Urol.* 2009;5(6):466-71. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2009.03.012>
29. Jayanthi VR. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: High success rate for elimination of primary reflux. *J Pediatr Urol.* 2018;14(4):324.e1-324.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.04.005>
30. Tae BS, Jeon BJ, Choi H, Park JY, Bae JH. Comparison of open and pneumovesical approaches for Politano-Leadbetter ureteric reimplantation: a single-center long-term follow-up study. *J Pediatr Urol.* 2019;15(5):513.e1-513.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.05.033>

Сведения об авторах

Александр Владимирович Пирогов – заведующий детским урологическим отделением ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой»

г. Астрахань, Россия

ORCID iD 0000-0001-8031-2597

e-mail: alekspirogow@yandex.ru

Владимир Валентинович Сизонов – д.м.н., доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; заведующий детским урологическим отделением ГБУ РО ОДКБ

г. Ростов-на-Дону, Россия

ORCID iD 0000-0001-9145-8671

e-mail: vsizonov@mail.ru

Михаил Иосифович Коган – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept_kogan@mail.ru

Information about the authors

Alexander V. Pirogov – M.D.; Head, Urology Division, Astrakhan Regional Children's Clinical Hospital n.a. N.N. Silishchevov

ORCID iD 0000-0001-8031-2597

e-mail: alekspirogow@yandex.ru

Vladimir V. Sizonov – M.D., Dr.Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Head, Pediatric Urology Division, Rostov Regional Children's Clinical Hospital

ORCID iD 0000-0001-9145-8671

e-mail: vsizonov@mail.ru

Mikhail I. Kogan – Honored Scientist of Russian Federation, M.D., Dr.Sc.(M), Full Prof.; Head, Department of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept_kogan@mail.ru

© Е.А. Соколов, Е.И. Велиев, Р.А. Велиев, 2020
УДК 616.69-008.1-036.8:616.65-089.87
DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-69-75
ISSN 2308-6424



Базовый уровень эректильной функции и общая выживаемость пациентов после радикальной простатэктомии

Егор А. Соколов^{1,2}, Евгений И. Велиев^{1,2}, Рагиф А. Велиев¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы

125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д., д. 5

Введение. Целый ряд исследований указывают на очевидную связь эректильной дисфункции (ЭД) с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые занимают одно из ведущих мест в структуре смертности онкологических пациентов. В данных обстоятельствах интересна возможность использования состояния эректильной функции (ЭФ) до операции как показателя общего здоровья пациентов и фактора прогноза общей выживаемости (ОВ).

Цель исследования. Изучить причины смерти больных раком предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ) и оценить ОВ в зависимости от предоперационного состояния ЭФ.

Материалы и методы. Исследование основано на серии 2642 РПЭ, выполненных в одном медицинском учреждении в период с января 2003 года по декабрь 2017 года. Критериям включения соответствовали 1203 пациента, которые были разделены на две группы: 620 пациентов с сохранной ЭФ или лёгкой степенью ЭД перед РПЭ согласно сумме баллов опросника Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) (группа 1) и 583 пациента со средне-лёгкой, средней или тяжёлой степенью ЭД перед РПЭ (группа 2). Для статистического анализа использовались U тест Манна-Уитни, хи-квадрат тест. Выживаемость оценивалась с помощью метода Каплана-Мейера с лог-ранк тестом.

Результаты. Всего в исследовании отмечена 101 смерть, медиана времени до смерти составила 72 месяца. ССЗ был причиной смерти у 43,6% пациентов, РПЖ — 30,7%, другие онкологические заболевания — 19,8%, другие причины — 5,9%. Между группами не было выявлено значимых различий в возрасте, индексе массы тела, степени коморбидности. Биохимический рецидив отмечен у 19,8% в группе с сохранной ЭФ и 20,7% в группе с базовой суммой МИЭФ <17 ($p = 0,76$). В группе с сохранной ЭФ до РПЭ отмечена тенденция к лучшей ОВ через 10 и 15 лет: 92,8% и 83,7% против 89,7% и 82,5% соответственно ($p = 0,074$). Существенные различия между группами отмечены в смертности от ССЗ: в группе с сохранной ЭФ от ССЗ умерло практически втрое меньше больных (12 и 32), а сердечно-сосудистая выживаемость составила 97,8% и 93,5% против 96,7% и 91,6% через 10 и 15 лет ($p = 0,0014$).

Выводы. Низкий базовый уровень ЭФ связан с более высокой сердечно-сосудистой смертностью пациентов после РПЭ. Сумма баллов по шкале МИЭФ-5 имеет потенциал для использования в качестве одного из предикторов дальнейших сердечно-сосудистых осложнений и ОВ пациентов, что может быть полезно в том числе в рамках предоперационной селекции пациентов, а также изначального планирования тактики лечения.

Ключевые слова: эректильная функция; сердечно-сосудистые заболевания; общая выживаемость; рак предстательной железы; радикальная простатэктомия

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Егор А. Соколов — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных; Евгений И. Велиев — разработка дизайна исследования; Рагиф А. Велиев — анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Поступила в редакцию: 18.07.2020. **Принята к публикации:** 08.09.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Егор Андреевич Соколов; тел.: + 7 (916) 475-11-33; e-mail: sokolov.yegor@yandex.ru

Для цитирования: Соколов Е.А., Велиев Е.И., Велиев Р.А. Базовый уровень эректильной функции и общая выживаемость пациентов после радикальной простатэктомии. *Вестник урологии*. 2020;8(3):69-75. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-69-75>

Baseline erectile function and overall survival after radical prostatectomy

Egor A. Sokolov^{1,2}, Evgeniy I. Veliev^{1,2}, Ragif A. Veliev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
125993, Russian Federation, Moscow, 2/1 Barrikadnaya St.

²S.P. Botkin's State Clinical Hospital
125284, Russian Federation, Moscow, 5 2nd Botkinsky Dr.

Introduction. A number of studies show an obvious connection between erectile dysfunction (ED) and the development of cardiovascular diseases (CVD), which occupy one of the leading places in the structure of mortality in cancer patients. In these circumstances, it is potentially promising to use the erectile function (EF) status before surgery as an indicator of the general health of patients and a predictor of overall survival (OS).

Purpose of the study. To study the causes of death of patients with prostate cancer (PCa) after radical prostatectomy (RP) and evaluate OS depending on the preoperative EF.

Materials and methods. The study is based on a series of 2642 RP performed at one medical institution between January 2003 and December 2017. Total of 1203 patients met the inclusion criteria and were divided into two groups: 620 patients with preserved EF or mild preoperative erectile dysfunction (ED) according to the five-item International Index of Erectile Function (IIEF-5) score (group 1) and 583 patients with mild-to-moderate, moderate or severe preoperative ED (group 2). The Mann-Whitney U test and chi-square test were used for statistical analysis. Survival was assessed using the Kaplan-Meier method with a log-rank test.

Results. A total of 101 deaths were observed in the study cohort; the median time to death was 72 months. Cardiovascular diseases (CVD) were the cause of death in 43.6% of patients, PC — 30.7%, other oncological diseases — 19.8%, other causes — 5.9%. There were no significant differences between the groups in age, body mass index, or degree of comorbidity. Biochemical relapse was observed in 19.8% in the group with preserved EF and 20.7% in the group with a baseline IIEF score <17 ($p = 0.76$). In the group with higher EF before RP, there was a tendency to higher 10- and 15-year OS: 92.8% and 83.7% versus 89.7% and 82.5%, respectively ($p = 0.074$). Significant differences between the groups were observed in the mortality from CVD: in the group with higher IIEF score, almost three times less patients died from CVD (12 and 32), and cardiovascular survival was 97.8% and 93.5% versus 96.7% and 91.6% after 10 and 15 years ($p = 0.0014$).

Conclusions. A lower baseline EF is associated with higher cardiovascular mortality in patients after RP. The preoperative IIEF-5 score could be used as one of the predictors of further cardiovascular events and OS of patients. This can be helpful in preoperative selection of patients as well as initial treatment planning.

Key words: erectile function; cardiovascular diseases; overall survival; prostate cancer; radical prostatectomy

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Authors' contributions: Egor A. Sokolov – research design development, writing the text of the manuscript, obtaining data for analysis, analysis of the data; Evgeniy I. Veliev – research design development; Ragif A. Veliev – analysis of the data, review of publications on the topic of the article.

Received: 18.07.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Egor A. Sokolov; tel.: + 7 (916) 475-11-33; e-mail: sokolov.yegor@yandex.ru

For citation: Sokolov E.A., Veliev E.I., Veliev R.A. Baseline erectile function and overall survival after radical prostatectomy. *Urology Herald*. 2020;8(3):69-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-69-75>

Введение

Оптимизация лечебных подходов и снижение интенсивности скрининговых программ рака предстательной железы (РПЖ) привели к стабилизации или снижению показателей заболеваемости и смертности во многих развитых странах. В то же время, в ряде стран Восточной Европы и Азии отмечается рост обоих показателей [1]. Радикальная простатэк-

томия (РПЭ) остаётся одним из наиболее широко используемых методов лечения РПЖ, при этом отдалённые результаты сравнительных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность РПЭ с различными вариантами выжидательной тактики, продемонстрировали большую эффективность и целесообразность хирургического лечения для пациентов молодого возраста, с более агрессивными характеристиками РПЖ [2, 3].

Ориентироваться исключительно на возраст не представляется возможным — многие мужчины в 70 – 80 лет имеют полностью сохранное физическое и ментальное состояние, а некоторые, напротив, уже в достаточно молодом возрасте испытывают существенные проблемы со здоровьем. По этой причине алгоритмы селекции больных для РПЭ должны учитывать в том числе коморбидный статус пациентов и ожидаемую продолжительность жизни [4]. В данных обстоятельствах целесообразна возможность использования состояния эректильной функции (ЭФ) до операции как показателя общего здоровья пациентов: всё больше исследований в последнее время указывают на очевидную связь эректильной дисфункции (ЭД) и последующих сердечно-сосудистых осложнений, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одно из ведущих мест в структуре смертности онкологических пациентов после лечения [5, 6]. Это может быть особенно актуально, учитывая широкую распространённость ЭД в популяции и возможную необходимость адъювантных методов лечения РПЖ после РПЭ, в частности андроген-депривационной терапии, повышающей риск ССЗ [7, 8].

Цель исследования: изучение причин смерти больных РПЖ после РПЭ и оценка общей выживаемости (ОВ) в зависимости от предоперационного состояния ЭФ.

Материалы и методы

Исследование основано на серии 2642 РПЭ, включённых в больничную базу данных и выполненных в одном медицинском учреждении в период с января 2003 года по декабрь 2017 года по поводу РПЖ. Критериями включения являлись: полный набор клинических характеристик, наличие сведений о базовой предоперационной ЭФ, минимальный период наблюдения 24 месяца после операции, наличие информации о причине смерти. Уровень ЭФ перед РПЭ оценивался по сумме баллов сокращённого варианта Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), для классификации уровня ЭФ использовали изначально предложенные разработчиками анкеты пороговые значения: 22 – 25 — нет ЭД; 17 – 21 — лёгкая степень ЭД; 12 – 16 — средне-лёгкая степень ЭД; 8 – 11 — средняя степень ЭД; <7 — тяжёлая степень ЭД [9]. Критериям включения соответствовали 1203 пациента, которые были разделены на две группы: 620 пациентов с сохранной ЭФ или лёгкой степенью ЭД перед РПЭ (группа 1) и 583 пациента со средне-лёгкой, средней или тяжёлой степенью ЭД перед РПЭ (группа 2).

Статистический анализ. Для оценки непрерывных переменных использовался *U* тест Манна-Уитни, при сравнительном анализе категориальных данных использовали Хи-квадрат тест. Выживаемость определяли с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения кривых выживаемости применяли лог-ранк тест. При всех видах статистического анализа за достоверное принималось значение $p < 0,05$. Для статистической обработки информации использовали программное обеспечение GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

Результаты

Всего в исследовании отмечена 101 смерть, медиана времени до смерти после РПЭ составила 72 месяца. Наиболее частой причиной смерти были ССЗ, на которые пришлось практически половина летальных исходов за время наблюдения (рис. 1).

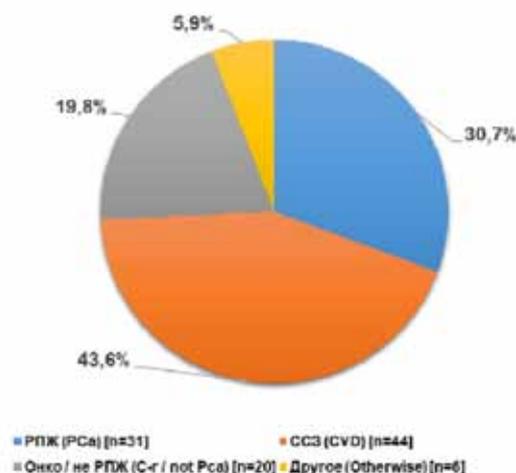


Рисунок 1. Причины смерти пациентов после РПЭ
Figure 1. Causes of patients' death after RP

Сравнительные характеристики групп исследования представлены в таблице. Между группами не было выявлено значимых различий в возрасте, уровне ПСА, индексе массы тела, частоте поражения лимфатических узлов после РПЭ, степени коморбидности. Объем предстательной железы был больше в группе выраженной ЭД, у данных пациентов чаще отмечена экстракапсулярная экстензия опухоли. Позадилонный доступ наиболее часто использовали в обеих группах исследования (робот-ассистированная техника активно внедрена с 2015 года), медиана времени наблюдения была сравнима в обеих группах. Биохимический рецидив (повышение ПСА $\geq 0,2$ нг/мл в двух измерениях) отмечен у 19,8% в груп-

Таблица 1. Характеристики групп исследования
Table 1. Study groups demographics

Характеристики <i>Demographics</i>	∑ МИЭФ (IIEF) ≥17 (n = 620)	∑ МИЭФ (IIEF) <17 (n = 583)	p
Возраст на момент РПЭ, лет <i>Age at the time of RP, years</i>	62,8 (± 0,26)	63,2 (± 0,28)*	0,68
ПСА перед РПЭ, нг/мл <i>PSA before RP, ng/ml</i>	12,5 (± 0,6)	11,9 (± 0,4)	0,46
Объем простаты, см ³ <i>Prostate volume, cm³</i>	44,3 (± 0,9)	47,4 (± 1,2)	0,035
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	27,5 (± 0,38)	28,1 (± 0,35)	0,32
Экстракапсулярная экстензия опухоли после РПЭ <i>Extracapsular tumor extension after RP</i>	159 (25,6%)	181 (31,0%)	0,038
Поражение лимфатических узлов после РПЭ <i>Lymph node involvement after RP</i>	34 (5,5%)	41 (7,0%)	0,26
Хирургический доступ: <i>Surgical access:</i>			
позадилонный <i>retropubic</i>	560 (90,3%)	513 (88%)	0,29
робот-ассистированный <i>robot-assisted</i>	52 (8,4%)	56 (9,6%)	
промежностный <i>perineal</i>	8 (1,3%)	14 (2,4%)	
Наблюдение после РПЭ (медиана, месяцы) <i>Follow-up after RP (median, month)</i>	98 (72–138)	108 (62–138)**	0,63
Индекс коморбидности Чарлсона: <i>Charlson Comorbidity Index:</i>			
≤ 3	469 (75,6%)	429 (73,6%)	0,47
> 3	151 (24,4%)	154 (26,4%)	

Примечания: 1) МИЭФ — международный индекс эректильной функции; РПЭ — радикальная простатэктомия. 2) * — стандартная ошибка; ** — интерквартильный интервал

Notes: 1) IIEF — international index of erectile function; RP — radical prostatectomy. 2) * — standard error; ** — interquartile interval

пе с сохранной ЭФ и 20,7% в группе с базовым МИЭФ <17 (p = 0,76).

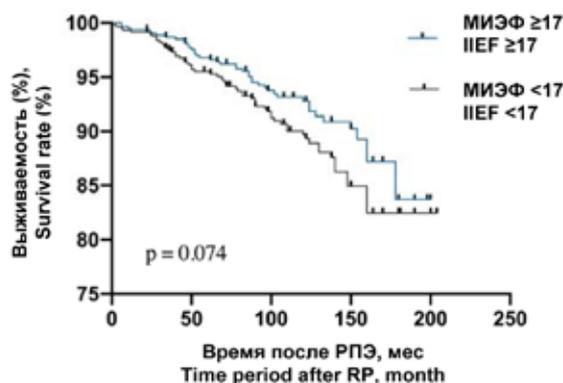


Рисунок 2. ОВ пациентов после РПЭ в зависимости от базовой ЭФ

Figure 2. OS of patients after RP depending on baseline EF

В 1 группе, в сравнении с 2-ой, отмечена тенденция к лучшей ОВ через 10 и 15 лет: 92,8% и

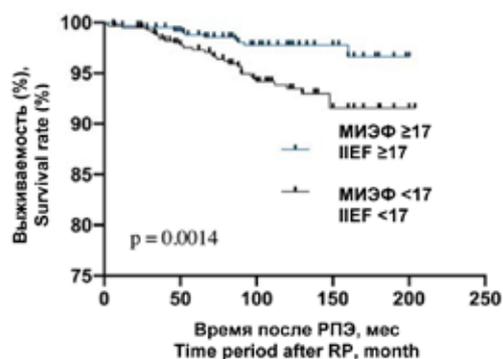


Рисунок 3. Сердечно-сосудистая выживаемость пациентов после РПЭ в зависимости от базовой ЭФ

Figure 3. Cardiovascular survival of patients after RP depending on baseline EF

83,7% против 89,7% и 82,5% соответственно, при этом различия не достигли достоверных значений (рис. 2; $p = 0,074$). В то же время достоверные различия между группами отмечены в смертности от ССЗ: в 1 группе умерло практически втрое меньше больных (12 и 32), чем во 2 группе, а сердечно-сосудистая выживаемость составила 97,8% и 93,5% против 96,7% и 91,6% через 10 и 15 лет (рис. 3; $p = 0,0014$).

Обсуждение

На ОВ пациентов после РПЭ может влиять множество факторов: от очевидных характеристик, таких как пожилой возраст и выраженная коморбидность, до уровня озеленения района проживания [10, 11]. Большинство пациентов после РПЭ умирают не от РПЖ: так, по данным *J.V. Eifler et al.* почти половина всех смертей исследования пришлось на другие онкологические заболевания [12]. В нашем исследовании распределение было несколько иным, и ведущей причиной смерти являлись ССЗ, что подтверждает данные, полученные в ходе более ранних отечественных исследований [13, 14]. Схожие тенденции отмечены согласно последним наблюдениям в анализе выживаемости онкологических пациентов после первичного лечения: работа *C.M. Oh et al.* продемонстрировала 20-кратное увеличение вызванных ССЗ смертей среди раковых больных в период с 2000 по 2016 год [6].

По данным исследования RADICAL PC, две трети пациентов с РПЖ имеют высокий сердечно-сосудистый риск [15]. *A.N. Troeschel et al.* отметили роль ожирения в увеличении смертности (в том числе от ССЗ) у больных раком простаты, что может объясняться сопутствующим метаболическим синдромом [16]. Из менее очевидных причин можно выделить исследование *B.M. Wol-*

lersheim et al., в котором выявлено увеличение риска ССЗ на 51% у пациентов с РПЖ, которые получали медикаментозное лечение по поводу депрессии [17].

В целом, ЭД и ССЗ имеют ряд схожих патофизиологических механизмов, таким образом ЭД может быть ранним проявлением сердечно-сосудистой патологии и предиктором дальнейших осложнений [5, 18]. В нашем исследовании отмечена тенденция к лучшей ОВ пациентов после РПЭ с более высоким базовым уровнем ЭФ, в основном за счет существенного снижения смертности от ССЗ. При этом, что особенно интересно, между группами исследования не было выявлено различий в факторах, способных влиять на кардиоваскулярную выживаемость: возрасте, индексе массы тела и индексе коморбидности Чарлсона. Кроме того, частота биохимических рецидивов в обеих группах также была практически идентична, что, исключает принципиальные различия в частоте использования андрогенной депривации после РПЭ. Полученные нами результаты требуют дальнейшего исследования и подтверждения, однако вносят вклад в имеющиеся данные о прогностической ценности состояния ЭФ в отношении последующих сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

Низкий базовый уровень ЭФ связан с более высокой сердечно-сосудистой смертностью пациентов после РПЭ. Сумма баллов по шкале МИЭФ-5 имеет потенциал для использования в качестве одного из предикторов дальнейших сердечно-сосудистых осложнений и ОВ пациентов, что может быть полезно в том числе в рамках предоперационной селекции пациентов, а также изначального планирования тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77(1):38-52. DOI: 10.14740/wjon1191
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29-year Follow-up. *N Engl J Med.* 2018;379:2319-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801
3. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol.* 2020;77:713-724. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.02009
4. Thurtle DR, Greenberg DC, Lee LS et al. Individual prognosis at diagnosis in nonmetastatic prostate cancer: Development and external validation of the PREDICT Prostate multivariable model. *PLoS Med.* 2019; 16(3):e1002758. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002758

REFERENCES

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77(1):38-52. DOI: 10.14740/wjon1191
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29-year Follow-up. *N Engl J Med.* 2018;379:2319-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801
3. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol.* 2020;77:713-724. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.02009
4. Thurtle DR, Greenberg DC, Lee LS et al. Individual prognosis at diagnosis in nonmetastatic prostate cancer: Development and external validation of the PREDICT Prostate multivariable model. *PLoS Med.* 2019; 16(3):e1002758. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002758

5. Imprialos K, Koutsampasopoulos K, Manolis A, Doumas M. Erectile dysfunction as a cardiovascular risk factor: time to step up? *Curr Vasc Pharmacol*. 2020. DOI: 10.2174/1570161118666200414102556 [Epub ahead of print]
6. Oh CM, Lee D, Kong HJ et al. Causes of death among cancer patients in the era of cancer survivorship in Korea: Attention to the suicide and cardiovascular mortality. *Cancer Med*. 2020;9(5):1741-1752. DOI: 10.1002/cam4.2813
7. Kessler A, Sollie S, Challacombe B et al. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int*. 2019; DOI: 10.1111/bju.14813 [Epub ahead of print]
8. Haque R, UlcickasYood M, Xu X et al. Cardiovascular disease risk and androgen deprivation therapy in patients with localized prostate cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2017;117(8):1233-1240. DOI: 10.1038/bjc.2017.280
9. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD et al. Development and Evaluation of an Abridged, 5-item Version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a Diagnostic Tool for Erectile Dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11:319-326. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900472
10. Daskivich TJ, Howard LE, Amling CL, Aronson WJ, Cooperberg MR, Kane CJ et al. Competing Risks of Mortality Among Men with Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2020; DOI: 10.1097/JU.0000000000001036 [Epub ahead of print]
11. Iyer HS, Valeri L, James P, Chen JT, Hart JE, Laden F et al. The contribution of residential greenness to mortality among men with prostate cancer: a registry-based cohort study of Black and White men. *Environ Epidemiol*. 2020;4:e087. DOI: 10.1097/EE9.0000000000000087
12. Eifler JB, Humphreys EB, Agro M, Partin AW, Trock BJ, Han M. Causes of death after radical prostatectomy at a large tertiary center. *J Urol*. 2012;188(3):798-801. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.109
13. Грицкевич А.А., Медведев В.Л., Костин А.А., Русаков И.Г. Прогностические факторы выживаемости больных при раке предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017;4:12-19.
14. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. и др. Радикальная позадилоная простатэктомия: первый Российский опыт 15-летнего наблюдения после операции. *Онкоурология*. 2013;2:57-62. DOI: DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-2-57-62
15. Leong DP, Fradet V, Shayegan B, Duceppe E, Siemens R, Niazi T et al. Cardiovascular Risk in Men with Prostate Cancer: Insights from the RADICAL PC Study. *J Urol*. 2020;203:1109-1116. DOI: 10.1097/JU.0000000000000714
16. Troeschel AN, Hartman TJ, Jacobs EJ, Stevens VL, Gansler T, Flanders WD et al. Postdiagnosis Body Mass Index, Weight Change, and Mortality From Prostate Cancer, Cardiovascular Disease, and All Causes Among Survivors of Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:2018-2027. DOI: 10.1200/JCO.19.02185
17. Wollersheim BM, Boekhout AH, van der Poel HG, van de Poll-Franse LV, Schoormans D. The risk of developing cardiovascular disease is increased for patients with prostate cancer who are pharmacologically treated for depression. *BJU Int*. 2020;125(3):433-441. DOI: 10.1111/bju.14961
18. Pozzi E, Capogrosso P, Boeri L et al. Longitudinal Risk of Developing Cardiovascular Diseases in Patients With Erectile Dysfunction – Which Patients Deserve More Attention? *J Sex Med*. 2020; DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.03.012 [Epub ahead of print]
5. Imprialos K, Koutsampasopoulos K, Manolis A, Doumas M. Erectile dysfunction as a cardiovascular risk factor: time to step up? *Curr Vasc Pharmacol*. 2020. DOI: 10.2174/1570161118666200414102556 [Epub ahead of print]
6. Oh CM, Lee D, Kong HJ et al. Causes of death among cancer patients in the era of cancer survivorship in Korea: Attention to the suicide and cardiovascular mortality. *Cancer Med*. 2020;9(5):1741-1752. DOI: 10.1002/cam4.2813
7. Kessler A, Sollie S, Challacombe B et al. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int*. 2019; DOI: 10.1111/bju.14813 [Epub ahead of print]
8. Haque R, UlcickasYood M, Xu X et al. Cardiovascular disease risk and androgen deprivation therapy in patients with localized prostate cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2017;117(8):1233-1240. DOI: 10.1038/bjc.2017.280
9. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD et al. Development and Evaluation of an Abridged, 5-item Version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a Diagnostic Tool for Erectile Dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11:319-326. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900472
10. Daskivich TJ, Howard LE, Amling CL, Aronson WJ, Cooperberg MR, Kane CJ et al. Competing Risks of Mortality Among Men with Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2020; DOI: 10.1097/JU.0000000000001036 [Epub ahead of print]
11. Iyer HS, Valeri L, James P, Chen JT, Hart JE, Laden F et al. The contribution of residential greenness to mortality among men with prostate cancer: a registry-based cohort study of Black and White men. *Environ Epidemiol*. 2020;4:e087. DOI: 10.1097/EE9.0000000000000087
12. Eifler JB, Humphreys EB, Agro M, Partin AW, Trock BJ, Han M. Causes of death after radical prostatectomy at a large tertiary center. *J Urol*. 2012;188(3):798-801. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.109
13. Griškevič A.A., Medvedev V.L., Kostin A.A., Rusakov I.G. Prognostic factors of survival rate in patients with prostate cancer. *Experimental and clinical urology*. 2017;4:12-19. (in Russ.).
14. Veliev E.I., Petrov S.B., Loran O.B. et al. Radical retropubic prostatectomy: the first Russian experience of 15-year follow-up after surgery. *Cancer Urology*. 2013;2:57-62. (in Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-2-57-62
15. Leong DP, Fradet V, Shayegan B, Duceppe E, Siemens R, Niazi T et al. Cardiovascular Risk in Men with Prostate Cancer: Insights from the RADICAL PC Study. *J Urol*. 2020;203:1109-1116. DOI: 10.1097/JU.0000000000000714
16. Troeschel AN, Hartman TJ, Jacobs EJ, Stevens VL, Gansler T, Flanders WD et al. Postdiagnosis Body Mass Index, Weight Change, and Mortality From Prostate Cancer, Cardiovascular Disease, and All Causes Among Survivors of Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:2018-2027. DOI: 10.1200/JCO.19.02185
17. Wollersheim BM, Boekhout AH, van der Poel HG, van de Poll-Franse LV, Schoormans D. The risk of developing cardiovascular disease is increased for patients with prostate cancer who are pharmacologically treated for depression. *BJU Int*. 2020;125(3):433-441. DOI: 10.1111/bju.14961
18. Pozzi E, Capogrosso P, Boeri L et al. Longitudinal Risk of Developing Cardiovascular Diseases in Patients With Erectile Dysfunction – Which Patients Deserve More Attention? *J Sex Med*. 2020; DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.03.012 [Epub ahead of print]

Сведения об авторах

Егор Андреевич Соколов – к.м.н.; ассистент кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Information about the authors

Egor A. Sokolov – M.D., Cand.Sc. (M); Assist., Dept. of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy

Минздрава России; врач-уролог онкоурологического
отделения ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

г. Москва, Россия

ORCID iD 0000-0002-8887-5789

e-mail: sokolov.yegor@yandex.ru

Евгений Ибадович Велиев – д.м.н.; профессор кафе-
дры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России; заведующий онкоурологи-
ческим отделением ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

г. Москва, Россия

ORCID iD 0000-0002-1249-7224

e-mail: veliev@urotop.ru

Рагиф Акифович Велиев – ассистент кафедры урологии
и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Мин-
здрава России

г. Москва, Россия

ORCID iD 0000-0001-9811-4628

e-mail: ragifvel@gmail.com

of Continuous Professional Education; Urologist, Oncological
Urology Division, S.P. Botkin's State Clinical Hospital

ORCID iD 0000-0002-8887-5789

e-mail: sokolov.yegor@yandex.ru

Evgeniy I. Veliev – M.D., Dr.Sc.(M); Prof., Dept. of Urology and
Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education; Head, Oncological Urology Division,
S.P. Botkin's State Clinical Hospital

ORCID iD 0000-0002-1249-7224

e-mail: veliev@urotop.ru

Ragif A. Veliev – M.D.; Assist., Dept. of Urology and Surgical
Andrology, Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education

ORCID iD 0000-0001-9811-4628

e-mail: ragifvel@gmail.com

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.62-008.222/.223-055.2-089

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-76-84

ISSN 2308-6424



Анализ хирургической практики в лечении недержания мочи у женщин

Сергей О. Сухих, Рамиз Р. Бахтыев, Геворг Р. Касян, Дмитрий Ю. Пушкарь

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Ведение. Недержания мочи (НМ) у женщин является актуальной темой среди многих специалистов на сегодняшний день. Доказано, что субуретральная петлевая пластика с использованием синтетических протезов является золотым стандартом в лечении НМ. Начиная с 2005 года идёт неуклонный рост количества оперативных вмешательств с использованием синтетических протезов у данной категории больных, однако, вместе с этим увеличивается и количество осложнений после данной оперативной методики. Методы контроля натяжения синтетической петли до сих пор зависят во многом от опыта хирурга и существующих традиций клиники. В связи с этим мы провели анонимное анкетирование среди специалистов в области урогинекологии, целью которого была оценка основных мнений в диагностике и технике оперативного лечения НМ.

Материалы и методы. На кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова было инициировано сравнительное обсервационное клиническое исследование, в котором использовался анонимный интернет-опрос на базе программы SurveyMonkey, для оценки ответов русскоязычных специалистов урогинекологов по вопросам особенности лечения недержания мочи у женщин. Опрос проводился в период с октября по декабрь 2019 года и состоял из 17 вопросов по различным тематикам. Ответы были проанализированы с использованием описательной статистики.

Результаты. В анализ были включены ответы 161 специалиста (63% урологов, 37% гинекологов) из 7 стран. Большинство специалистов (47%) имеют небольшой опыт (до 5 лет) хирургического лечения НМ. Заинтересованность в тематике и постоянное прохождение мастер-классов и стажировок отметили 120 респондентов (76,4%). Более 80% специалистов отметили, что используют комплексное уродинамическое исследование в диагностике недержания мочи. Почти половина респондентов использовали предоперационные результаты «кашлевой» пробы для определения степени натяжения петли. Также, на вопрос об интраоперационном контроле натяжения синтетического протеза, около половины опрошенных отметили, что используют интраоперационный кашлевой тест, 5,8% применяют маневр Креде и 10,3% используют пробу Вальсальвы. Опрос показал, что специалисты используют различный хирургический инструментарий для контроля натяжения петли интраоперационно.

Выводы. Наши результаты показывают, что среди специалистов в области урогинекологии существует широкий спектр вариаций в диагностике и технике оперативного лечения НМ. Оценка и разработка методов контроля натяжения синтетической петли, в дальнейшем, является актуальной темой, что потенциально может улучшить качество и результаты лечения пациенток с НМ.

Ключевые слова: недержание мочи; субуретральная петлевая пластика; интернет-опрос; контроль натяжения петли

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Соблюдение правил биоэтики.** Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами.

Вклад авторов: Сергей О. Сухих – написание текста рукописи, обработка статистических данных; Рамиз Р. Бахтыев – обзор публикаций по теме исследования; Геворг Р. Касян – получение данных для анализа, анализ полученных данных; Дмитрий Ю. Пушкарь – разработка дизайна исследования, контроль полученных данных.

Поступила в редакцию: 25.05.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Сергей Олегович Сухих; тел.: +7 (985) 307-74-50; e-mail: docsukhikh@gmail.com

Для цитирования: Сухих С.О., Бахтыев Р.Р., Касян Г.Р., Пушкарь Д. Ю. Обзор хирургической практики в лечении недержания мочи у женщин. *Вестник урологии*. 2020;8(3):76-84. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-76-84>

Overview of surgical practice in the treatment of urine incontinence

Sergey O. Sukhikh, Ramiz R. Bakhtyev, Gevorg R. Kasyan, Dmitry Yu. Pushkar

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
127473, Russian Federation, Moscow, 20 bld. 1 Delegatskaya St.

Introduction. Urinary incontinence (UI) in women is a hot topic among many professionals today. It is proved that mid-urethral synthetic tape is the gold standard in the treatment of UI. There has been a steady increase in the number of operations using synthetic prostheses in this category of patients since 2005. However, along with this, the number of complications after this surgical technique is also increasing. Methods for controlling the tension of the synthetic tape are still largely dependent on the experience of the surgeon and the existing traditions of the clinic.

In this regard, we conducted an anonymous survey among specialists of urogynecologists, where we found out the main opinions in the diagnosis and technique of surgical treatment of UI.

Materials and methods. Department of Urology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry has initiated a comparative observational clinical trial to assess the responses of Russian-speaking specialists of urogynecologists on the specifics of treatment of urinary incontinence in women using an anonymous online survey based on SurveyMonkey. The survey was conducted from October to December 2019 and consisted of 17 questions on various topics. Responses were analyzed using descriptive statistics.

Results. The analysis included the answers of 161 specialists (63% of urologists, 37% of gynaecologists) from 7 countries. Most specialists (47%) have little experience (up to 5 years) of surgical treatment of UI. Interest in topics and masterclasses and internships was noted by 120 respondents (76.4%). More than 80% of specialists noted that they use a urodynamic study in the diagnosis of UI. Half of the respondents used the preoperative "cough" test results to determine the tape tension. About half of the respondents noted that they use the intraoperative "cough" test, 5.8% use the Crede manoeuvre, and 10.3% use the Valsalva test. The survey showed that specialists use various surgical instruments to control the tape tension intraoperatively.

Conclusions. Our results show that among specialists in urogynecology there is a wide range of variations in the diagnosis and technique of surgical treatment of UI. Evaluation and development of synthetic methods for tension control is a hot topic that could potentially improve the patients' quality of life and the results of treatment of patients with UI.

Key words: urinary incontinence; mid-urethral synthetic tape; tension control; online survey

Financing. The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest. **Compliance with the rules of bioethics.** The study was carried out follows the ethical standards.

Authors contribution: Sergey O. Sukhikh – writing the text of the manuscript, processing statistical data; Ramiz R. Bakhtyev – review of publications on the topic of the article; Gevorg R. Kasyan – obtaining data for analysis, analysis of the data; Dmitry Yu. Pushkar – research design development, control data received.

Received: 25.05.2020. **Accepted:** 14.07.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Sergey O. Sukhikh; tel.: +7 (985) 307-74-50; e-mail: docsukhikh@gmail.com

For citation: Sukhikh S.O., Bakhtyev R.R., Kasyan G.R., Pushkar D.Y. Overview of surgical practice in the treatment of urine incontinence. *Urology Herald*. 2020;8(3):76-84. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-76-84>

Введение

В течение последних десятилетий отмечается значительный рост интереса к проблеме недержания мочи в урогинекологической среде врачей. В связи с тенденцией к увеличению ожидаемой продолжительности жизни населения развитых стран, в том числе и женщин в периоде постменопаузы, проблема недержания мочи приобретает всё большую актуальность.

Ранее было предложено большое количество методик по коррекции недержания мочи у женщин. Однако только после озвученной Ulmsten и Petros в 1990 году интегральной теории начинается история современного оперативного лечения данного заболевания с использованием свободных синтетических петель, которые на сегодняшний день являются золотым стандартом лечения НМ [1, 2].

Субуретральная петлевая пластика является эффективным методом оперативного лечения НМ. Проведённый, в 2017 году под руководством F. Fusco, систематический обзор и мета-анализ данных оперативного лечения НМ показал эффективность субуретральной петлевой пластики трансобтураторным доступом по субъективным показателям оценки пациентов порядка 84%, а по объективным показателям (осмотр в кресле, проба Вальсальвы, валидизированные опросники) 74%. Также, анализ данных показал небольшой процент повторных вмешательств в группе субуретральной петлевой пластики трансобтураторным доступом [3].

В консенсусном заявлении EAU (Европейской ассоциации урологов) об использовании имплантированных материалов в лечении стрессового недержания мочи говорится, что субуретральная петлевая пластика наиболее широко используется хирургами в лечении стрессового НМ и облада-

ет доказательно более высокой эффективностью, чем остальные методы лечения НМ. Однако в связи с возможными осложнениями имплантации синтетической петли, которые составляют от 4% до 15%, необходимы дальнейшие исследования и поиски методов улучшения этапов оперативного лечения [4]. Также, следует отметить, что в настоящее время, нет единого способа регулирования натяжения петли в ходе её установки. Недостаточно плотное прилегание петли зачастую приводит к отсутствию эффекта от операции. В то же время чрезмерное натяжение, оказываемое петлей на уретру, может явиться причиной ятрогенной инфравезикальной обструкции. Хирургами используется различный инструментарий для формирования натяжения петли, такой, как ножницы Metzenbaum или Mayo, гемостатические зажимы, бужи Гегара, также некоторые специалисты применяют интраоперационную оценку адекватного натяжения петли, используя интраоперационный кашлевой тест или пробу Вальсальвы. Однако до сих пор нет единого мнения в правильности тех или других методик, а выбор способа контроля натяжения петли определяется исключительно оперирующим врачом на основании его взглядов и опыта [5, 6].

Сегодня накоплен огромный опыт выполнения данных оперативных вмешательств и разработаны основные постулаты каждого этапа операции, такие как необходимость позиционирования петли в области средней трети уретры и положения синтетического протеза параллельно плоскости уретры. Однако остаются нерешенные вопросы по оценке контроля натяжения петли, которые во многом зависят от опыта хирурга и традиций каждой клиники.

Материалы и методы

На кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова было инициировано сравнительное обсервационное клиническое исследование, в котором использовался анонимный интернет-опрос на базе программы SurveyMonkey, для оценки ответов русскоязычных специалистов урогинекологов по вопросам особенности лечения недержания мочи у женщин.

Опрос проводился в период с октября по декабрь 2019 году и состоял из 17 вопросов (табл. 1). Были получены данные о специальности врача, регионе и месте проведения оперативного лечения, опыте, стажировках и особенностях диагностики и хирургической коррекции НМ. Краткое описание исследования, включая ссылку на опрос, было распространено через интернет-портал uroweb.ru, а также по электронной почте.

Таблица 1. Вопросы анкеты по особенностям лечения пациенток с недержанием мочи
Table 1. Questionnaire questions on the treatment of patients with urinary incontinence

№	Вопросы The questions
1	Ваша специальность? <i>What is your speciality?</i>
2	Из какого Вы региона/города? <i>What region/city are you from?</i>
3	Какой у Вас опыт в хирургическом лечении недержания мочи? <i>What is your experience in the surgical treatment of urinary incontinence?</i>
4	Какое количество больных с недержанием мочи Вы оперируете (в течение 1 месяца)? <i>How many patients with urinary incontinence do you operate (within 1 month)?</i>
5	Место проведения оперативного лечения? <i>In what location do you perform the surgical treatment?</i>
6	Принимаете ли Вы участие в стажировках/мастер-классах по урогинекологии? <i>Do you take part in internships/master classes in urogynecology?</i>
7	Используете ли Вы комплексное уродинамическое исследование для диагностики недержания мочи? <i>Do you use urodynamics to diagnose urinary incontinence?</i>
8	Какие методы оперативного лечения Вы чаще используете для коррекции недержания мочи? <i>What methods of surgical treatment do you use more often in the treatment of urinary incontinence?</i>
9	Какой доступ используете чаще при имплантации синтетической петли? <i>What surgical approach do you use more often with a mid-urethral tape?</i>
10	Используете ли Вы предоперационные методы, чтобы решить насколько сильным должно быть натяжение петли при проведении субуретральной петлевой пластики? <i>What preoperative methods do you use to decide what the tension will be with a mid-urethral tape?</i>
11	Используете ли Вы интраоперационные стресс-тесты для определения коррекции натяжения петли во время операции? <i>What intraoperative stress - tests to correct the tape tension do you use?</i>
12	Что Вы используете для коррекции натяжения синтетической петли при субуретральной петлевой пластике? <i>What operating instruments do you use to correct the tension of the mid-urethral tape?</i>
13	Какое из утверждений точнее всего описывает установку субуретральной петли в Вашей практике? <i>Which of the following best describes the technique of the mid-urethral tape in your practice?</i>
14	Насколько, по Вашему мнению, важен этап коррекции натяжения петли во время операции? <i>How important is the mid-urethral tape tension correction stage?</i>
15	Какой метод коррекции инфравезикальной обструкции после субуретральной петлевой пластики Вы чаще используете? <i>What method of correction of bladder outlet obstruction do you use most often?</i>
16	Что, по Вашему мнению, приводит к рецидиву недержания мочи? <i>What, in your opinion, leads to recurrent urinary incontinence?</i>
17	Считаете ли Вы необходимым стандартизировать методику контроля натяжения петли при субуретральной петлевой пластике? <i>Do you consider it necessary to standardize the methodology for controlling the mid-urethral tape tension?</i>

Результаты

В опросе принял участие 161 специалист, все опрошенные соответствовали уникальным IP-адресам и завершили не менее 50% опроса (средний коэффициент завершения опроса составил 95,7%) и имели право на включение в анализ.

Разделение по специальностям показало, что проблемой коррекции недержания мочи у женщин занимаются практически в равной степени как урологи (63,06%), так и гинекологи (36,94%) (рис. 1).



Рисунок 1. Разделение респондентов по специальности
Figure 1. Partition of respondents by speciality

Респонденты были из 7 стран, большинство из России (78,9%, 127 из 161), а также Узбекистана (6,8%, 11 из 161), Республики Беларусь (6,2%, 10 из 161), Казахстана (1,9%, 3 из 161), Украины (5%, 8 из 161), Молдовы (0,6%, 1 из 161), Латвии (0,6%, 1 из 161) (табл. 2). Из Российской Федерации, почти треть опрошенных были из Москвы, остальные представляли такие города как Санкт-Петербург, Самара, Белгород, Воронеж, Краснодар и др.

Таблица 2. Распределение респондентов по странам
Table 2. Distribution of respondents by country

Страна Country	Количество респондентов Number of respondents
Россия Russia	127 (78,9%)
Узбекистан Uzbekistan	11 (6,8%)
Беларусь Belarus	10 (6,2%)
Украина Ukraine	8 (5%)
Казахстан Kazakhstan	3 (1,9%)
Молдова Moldova	1 (0,6%)
Латвия Latvia	1 (0,6%)

Опыт хирургического лечения НМ у половины опрошенных (76 специалистов) составил от 1 до 5 лет и только у 25 специалистов (15,9%) составил — 15 лет (рис. 2). При этом большинство специалистов (88,6%, 138 опрошенных) в течение месяца сталкиваются только с 1 до 10 пациентов с данной проблемой. Тогда как постоянно занимаются больными (от 20 человек в течение 1 месяца) только 6 специалистов.

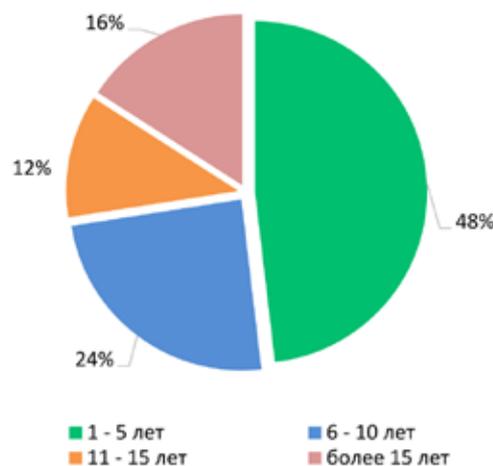


Рисунок 2. Опыт специалистов в хирургическом лечении недержания мочи
Figure 2. The experience of specialists in the surgical treatment of urinary incontinence

Опрос также показал, что местом проведения лечения данных больных в большинстве случаев (порядка 75,6%) является многопрофильный клинический стационар, городская клиническая больница или университетская клиника. Около 25% опрошенных (38 специалистов) оперируют в частных медицинских центрах (в равном количестве как урологи, так и гинекологи).

Заинтересованность в тематике и постоянное прохождение мастер-классов и стажировок отметили 120 респондентов (76,4%).

Около 80% специалистов подчеркнули, что используют комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) в диагностике недержания мочи, тогда как остальные врачи никогда не используют этот метод.

Также стоит отметить, что в подавляющем большинстве случаев для коррекции НМ специалисты применяют субуретральную петлевую пластику (73,1%, 114 специалистов), остальные респонденты чаще применяют кольпосуспензию по Берчу (3,2%, 5 специалистов), имплантацию миофасциальных слингов (14,7%, 23 специалиста) или парауретральное введение объёмобразующих веществ (9%, 14 специалистов) (рис.

3). Причём парауретральное введение объёмобразующих веществ чаще практиковалось специалистами из частных медицинских клиник.



Рисунок 3. Выбор метода оперативного лечения недержания мочи у женщин среди специалистов
Figure 3. The choice of surgical treatment of urinary incontinence in women

Специалисты, которые использовали для коррекции НМ субуретральную петлевую пластику чаще всего производили трансобтураторный доступ (в 90,3% случаев), нежели позадилоновый (9,7%). Позадилонный доступ применяли в равной степени урологи и гинекологи (8 и 6 специалистов соответственно).

Почти половина респондентов использовали предоперационные результаты «кашлевой» пробы для определения степени натяжения петли, также около 21,3% использовали результаты TVT-теста, только 6,3% специалистов применяли пробу Вальсальвы, 4,4% — тест с ватным тампоном (Q-tip тест) и 1,25% оценивали результаты профилометрии. Стоит отметить, что 16,3% опрошенных не использовали результаты предоперационной диагностики для определения степени натяжения петли, и часть из них отметило что используют только регулируемые синтетические петли.

Также на вопрос об интраоперационном контроле натяжения синтетического протеза около половины опрошенных отметили, что используют интраоперационный кашлевой тест, 5,8% применяют маневр Креде и 10,3% используют пробу Вальсальвы.

Важно отметить, что специалисты применяют различный хирургический инструментарий для контроля натяжения петли интраоперационно (рис. 4).

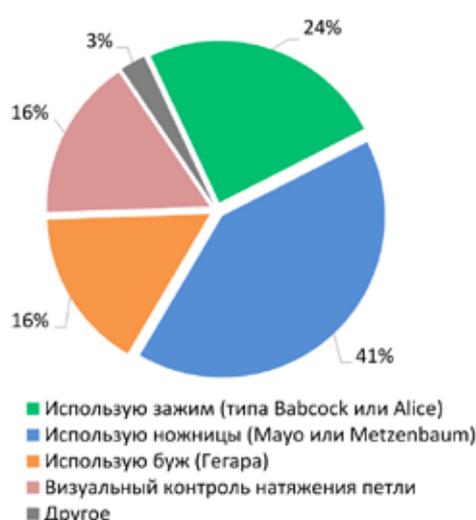


Рисунок 4. Использование различных инструментов для интраоперационной коррекции натяжения синтетического протеза
Figure 4. Usage of different instruments for intraoperative correction tension of synthetic prosthesis

В 24,4% случаев респонденты отметили, что используют зажим (типа Babcock или Alice) для формирования адекватного натяжения синтетической петли интраоперационно, 41% опрошенных — ножницы (типа Mayo или Metzenbaum) с этой же целью, в равной степени специалисты применяют бужи (типа Гегара) и визуальный контроль натяжения петли в 16,1% и 16% соответственно. 4 респондента указали, что стараются имплантировать регулируемый протез без натяжения для дальнейшей коррекции в послеоперационном периоде.

Большинство врачей, прошедших анкетирование (64,9%) указали, что создают одинаковое натяжение протеза при использовании позадилонового и трансобтураторного доступов, в то время как 27,3% создавали большее натяжение петли при трансобтураторном доступе, а 7,8% больше при — позадилоном доступе.

Большинство специалистов (69%) сходятся во мнении, что к рецидиву недержания мочи приводит и недостаточное натяжение петли, и неправильное положение петли по отношению к длине уретры, и неправильное положение петли параллельно плоскости уретры.

Для коррекции ятрогенной инфравезикальной обструкции большинство респондентов осуществляют в 31,6% случаев интермиттирующую катетеризацию, а в 36,1% — предпочитают рассечение петли.

Подавляющее большинство (92,4%) специалистов отмечает, что интраоперационный этап коррекции натяжения петли важен для достиже-

ния высокой эффективности оперативного лечения и большинство (82,1%) уверены, что в будущем необходимо стандартизировать методику контроля натяжения петли при выполнении субуретральной петлевой пластики (рис. 5).

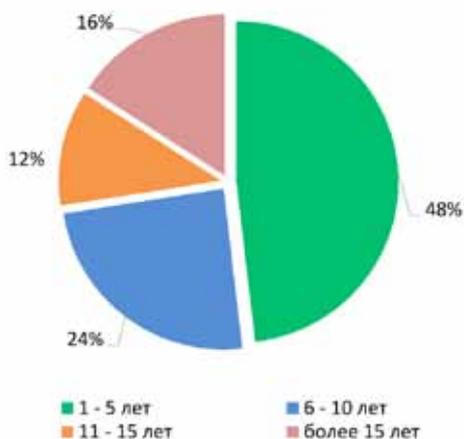


Рисунок 5. Ответ специалистов на вопрос о том, насколько важен этап коррекции натяжения петли во время операции

Figure 5. The answer of specialists to the question: how important is the stage of correction of the tape tension intraoperatively

Обсуждение

В нашем исследовании мы опросили большую группу урологов и гинекологов, чтобы определить, какие особенности диагностики и оперативного лечения недержания мочи чаще всего используются специалистами.

Наши результаты показывают, что большинство специалистов владеют небольшим опытом в урогинекологии и данная категория пациентов не является основной в их деятельности. В Рос-

сии субуретральную петлевую пластику начали активно применять с 2001 года [7]. В 2013 году, коллективом авторов кафедры урологии МГМСУ, был опубликован опыт 1000 оперативных вмешательств с использованием свободной синтетической петли. Результаты ретроспективного исследования показали, что после субуретральной петлевой пластики позадилонным доступом эффективность оперативного лечения составила 85,6%, а при использовании трансобтураторного доступа 84,4%, при том, что трансобтураторный доступ использовался примерно в 3 раза чаще, чем позадилонный [8]. Текущее исследование показало аналогичный вывод, что специалисты предпочитают трансобтураторный доступ, вероятнее всего, вследствие анатомической сложности позадилонного доступа, а также увеличения риска интраоперационных осложнений, таких как перфорация мочевого пузыря, о чем говорят ряд исследований [9, 10].

Интересный результат показал вопрос о степени натяжения петли при использовании различных доступов. Данные литературы свидетельствуют о том, что различия в степени натяжения петли могут быть обусловлены различными теориями и положением слингов [11, 12, 13] (рис. 6). В работе J.L. Whiteside et al. говорится о расположении петли при позадилонном доступе по U-образной оси, по сравнению с трансобтураторным доступом, где петля располагается более горизонтально и вследствие этого было высказано предположение, что петли проведенные позадилонным доступом создают большее давление в средней части уретры [14]. Тем не менее, в настоящий момент нет больших рандомизированных исследований, показывающих, что следует создавать разное или одинаковое натяжение при использовании различных доступов в хирургии недержания мочи.

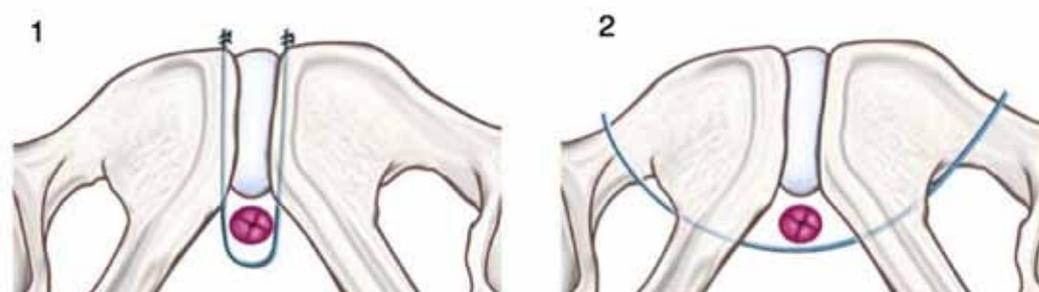


Рисунок 6. Положение петли при использовании различных доступов (1 – позадилонный доступ, 2 – трансобтураторный доступ)¹

Figure 6. The position of the tape (1 – retropubic, 2 – transobturator)¹

¹ Baggish M.S., Karram M.M. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecology Surgery. Ed 3.; 2011.

Обсуждая проблему КУДИ, как этапа предоперационной оценки больных, стоит отметить, что данное исследование показано только в случаях, когда данные неинвазивных исследований не позволяют провести точную дифференциальную диагностику заболевания и выявить причины симптоматики, а также, когда результаты КУДИ могут повлиять на дальнейшую тактику лечения больного. Показания к КУДИ для женщин с недержанием мочи:

- клинически значимые симптомы гиперактивности мочевого пузыря,
- рецидив недержания мочи при напряжении после оперативного лечения,
- сочетание недержания мочи с неврологическими заболеваниями,
- дисфункциональное мочеиспускание в сочетании с большим объёмом остаточной мочи [15, 16].

Интересное кросс-секционное исследование среди урологов и гинекологов в 2017 году провёл А. Voražani для оценки различных методов натяжения петли при выполнении субуретральной петлевой пластики [17]. Благодаря интернет-опросу, в котором приняло участие 671 человек из 56 стран было показано, что интраоперационная оценка адекватного натяжения синтетического протеза использовалась достаточно редко, такие методики как проба Вальсальвы, кашлевой тест и цистоскопическая оценка уретральной кооптации применялись в 15,6%, 7,8% и 1,9% случаев соответственно. В нашем исследовании большинство специалистов использовали интраоперационный кашлевой тест или не применяли ни один из предложенных методов.

Стоит отметить, что интраоперационный кашлевой тест имеет свои недостатки, так, если пациентка находится во время операции под общим наркозом или глубокой седацией, она не сможет выполнять команды хирурга. Низкая распространённость интраоперационных методов оценки натяжения петли не удивительна, так как существует мало доказательств того, что различные методики улучшают результаты лечения пациентов.

Учитывая, что подавляющее большинство специалистов полагали, что этап коррекции натяжения петли во время операции важен, было

интересно, что врачами использовался различный инструментарий для этого. Если обратиться к исследованию А. Voražani, то хирургами из Европы, Северной и Южной Америки, также применялись различные инструменты при формировании натяжения петли. Порядка 63% опрошенных использовали ножницы Metzenbaum или Mayo, 8,5% опрошенных — гемостатический зажим, 7,1% врачей формировали натяжения при помощи бужей Гегара, а 1,5% использовали для этого палец, натяжение без дополнительных инструментов использовали около 5% опрошенных хирургов.

Различные подходы к формированию натяжения петли при использовании позадилонном доступе оценивались в исследовании MUST (mid-urethral sling tensioning), под руководством Е.А. Brennand et al. [18]. Авторы сравнивали две методики, использование интраоперационно хирургических ножниц Mayo и зажима типа Babcock. Стоит отметить, что одним из ограничений работы было привлечение специалистов в данный протокол исследования, так как для некоторых из них это не являлось стандартной техникой в их клинической практике. Результаты исследования не показали убедительных преимуществ одного из выбранных методов.

Данные результаты говорят о том, что в настоящий момент не существует единого подхода, связанного с контролем натяжения петли. Мы предполагаем, что результаты лечения пациентов могут быть улучшены путём разработки стандартизированных методов натяжения, а также алгоритмов, направленных на оптимизацию степени натяжения для каждого пациента.

Заключение

Урологи и гинекологи применяют различные предоперационные и интраоперационные методы оценки контроля натяжения петли при проведении субуретральной петлевой пластики в лечении недержания мочи у женщин. Стандартизация данного этапа оперативного лечения, а также возможность проведения проспективных исследований могут помочь улучшить качество и эффективность оперативного лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996;7(2):81–85; discussion 85–86. <https://doi.org/10.1007/BF01902378>

REFERENCES

1. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996;7(2):81–85; discussion 85–86. <https://doi.org/10.1007/BF01902378>

2. Capobianco G, Madonia M, Morelli S, Dessole F, De Vita D, Cherchi PL, Dessole S. Management of female stress urinary incontinence: A care pathway and update. *Maturitas*. 2018;109:32–38. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.008>
3. Fusco F, Novara G. Reply to Wael Agur and Jawad Freites' Letter to the Editor re: Ferdinando Fusco, Mohamed Abdel-Fattah, Christopher R. Chapple, et al. Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal Slings, and Midurethral Tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2017;72:567-91. *Eur Urol*. 2018;73(3):e56–e57. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.006>
4. Chapple CR, Cruz F, Deffieux X, Milani AL, Arlandis S, Artibani W, Bauer RM, Burkhard F, Cardozo L, Castro-Diaz D, Cornu JN, Deprest J, Gunnemann A, Gyhagen M, Heesakkers J, Koelbl H, MacNeil S, Naumann G, Roovers JWR, Salvatore S, Sievert KD, Tarcan T, Van der Aa F, Montorsi F, Wirth M, Abdel-Fattah M. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2017;72(3):424–431. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.048>
5. Novara G, Galfano A, Boscolo-Berto R, Secco S, Cavalleri S, Ficarra V, Artibani W. Complication rates of tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing tension-free midurethral tapes to other surgical procedures and different devices. *Eur Urol*. 2008;53(2):288–308. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.10.073>
6. Zugor V, Akbarov I, Karapanos L, Heidenreich A. Operative Therapie der weiblichen Inkontinenz [Surgical management of female stress urinary incontinence]. *Aktuelle Urol*. 2018;49(1):78–82. (in German). <https://doi.org/10.1055/s-0043-121479>
7. Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Конопляников А.Г., Пушкарь Д.Ю. Недержание мочи у женщин: методические рекомендации №4 ДЗ города Москвы. М.: АБВ-пресс; 2017.
8. Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Годунов Б.Н., Прокопович М.А., Пушкарь Д.Ю. Анализ результатов лечения недержания мочи у женщин с использованием свободной субуретральной синтетической петли: опыт 1000 операций. *Урология*. 2013;(4):5–11. eLIBRARY ID: 20589094
9. Ross S, Tang S, Eliasziw M, Lier D, Girard I, Brennand E, Dederer L, Jacobs P, Robert M. Transobturator tape versus retropubic tension-free vaginal tape for stress urinary incontinence: 5-year safety and effectiveness outcomes following a randomised trial. *Int Urogynecol J*. 2016;27(6):879–886. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2902-7>
10. Latthe PM, Singh P, Foon R, Toozs-Hobson P. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. *BJU Int*. 2010;106(1):68–76. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09051.x>
11. Mukai M, Aboujaoude R, Culligan PJ. Two cases illustrating a potential difference between transobturator and retropubic slings. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18(8):967–969. <https://doi.org/10.1007/s00192-006-0273-9>
12. Dietz HP, Barry C, Lim Y, Rane A. TVT vs Monarc: a comparative study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17(6):566–569. <https://doi.org/10.1007/s00192-006-0065-2>
13. Kim A, Kim MS, Park YJ, Choi WS, Park HK, Paick SH, Kim HG. Retropubic versus Transobturator Mid Urethral Slings in Patients at High Risk for Recurrent Stress Incontinence: A Systematic Review and Meta-Analysis.
2. Capobianco G, Madonia M, Morelli S, Dessole F, De Vita D, Cherchi PL, Dessole S. Management of female stress urinary incontinence: A care pathway and update. *Maturitas*. 2018;109:32–38. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.008>
3. Fusco F, Novara G. Reply to Wael Agur and Jawad Freites' Letter to the Editor re: Ferdinando Fusco, Mohamed Abdel-Fattah, Christopher R. Chapple, et al. Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal Slings, and Midurethral Tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2017;72:567-91. *Eur Urol*. 2018;73(3):e56–e57. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.006>
4. Chapple CR, Cruz F, Deffieux X, Milani AL, Arlandis S, Artibani W, Bauer RM, Burkhard F, Cardozo L, Castro-Diaz D, Cornu JN, Deprest J, Gunnemann A, Gyhagen M, Heesakkers J, Koelbl H, MacNeil S, Naumann G, Roovers JWR, Salvatore S, Sievert KD, Tarcan T, Van der Aa F, Montorsi F, Wirth M, Abdel-Fattah M. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2017;72(3):424–431. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.048>
5. Novara G, Galfano A, Boscolo-Berto R, Secco S, Cavalleri S, Ficarra V, Artibani W. Complication rates of tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing tension-free midurethral tapes to other surgical procedures and different devices. *Eur Urol*. 2008;53(2):288–308. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.10.073>
6. Zugor V, Akbarov I, Karapanos L, Heidenreich A. Operative Therapie der weiblichen Inkontinenz [Surgical management of female stress urinary incontinence]. *Aktuelle Urol*. 2018;49(1):78–82. (in German). <https://doi.org/10.1055/s-0043-121479>
7. Kasyan G.R., Gvozdev M.Yu., Konoplyannikov A.G., Pushkar D.Yu. *Incontinence in women: Guidelines №4 DH of the city of Moscow*. Moscow: ABV-Press; 2017. (In Russ.)
8. Kasyan G.R., Gvozdev M.Yu., Godunov B.N., Prokopovych M.A., Pushkar D.Yu. Analysis of the results of treatment of urinary incontinence in women using a free suburethral synthetic tape: experience of 1000 operations. *Urologii*. 2013;(4):5–11. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20589094
9. Ross S, Tang S, Eliasziw M, Lier D, Girard I, Brennand E, Dederer L, Jacobs P, Robert M. Transobturator tape versus retropubic tension-free vaginal tape for stress urinary incontinence: 5-year safety and effectiveness outcomes following a randomised trial. *Int Urogynecol J*. 2016;27(6):879–886. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2902-7>
10. Latthe PM, Singh P, Foon R, Toozs-Hobson P. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. *BJU Int*. 2010;106(1):68–76. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09051.x>
11. Mukai M, Aboujaoude R, Culligan PJ. Two cases illustrating a potential difference between transobturator and retropubic slings. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18(8):967–969. <https://doi.org/10.1007/s00192-006-0273-9>
12. Dietz HP, Barry C, Lim Y, Rane A. TVT vs Monarc: a comparative study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17(6):566–569. <https://doi.org/10.1007/s00192-006-0065-2>
13. Kim A, Kim MS, Park YJ, Choi WS, Park HK, Paick SH, Kim HG. Retropubic versus Transobturator Mid Urethral Slings in Patients at High Risk for Recurrent Stress Incontinence: A Systematic Review and Meta-Analysis.

- J Urol.* 2019;202(1):132–142. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000222>
14. Whiteside JL, Walters MD. Anatomy of the obturator region: relations to a trans-obturator sling. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004;15(4):223–226. <https://doi.org/10.1007/s00192-004-1143-y>
15. Serati M, Braga A, Torella M, Soligo M, Finazzi-Agro E. The role of urodynamics in the management of female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2019;38 Suppl 4:S42–S50. <https://doi.org/10.1002/nau.23865>
16. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. *Ошибки и осложнения в урогинекологии.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. ISBN 978-5-9704-4212-8
17. Borazjani A, Pizarro-Berdichevsky J, Li J, Goldman HB. Surgeons' views on sling tensioning during surgery for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2017;28(10):1489–1495. <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3298-3>
18. Brennand EA, Kim-Fine S. A randomized clinical trial of how to best position retropubic slings for stress urinary incontinence: Development of a study protocol for the mid-urethral sling tensioning (MUST) trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2016;3:60–64. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2016.04.004>
- J Urol.* 2019;202(1):132–142. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000222>
14. Whiteside JL, Walters MD. Anatomy of the obturator region: relations to a trans-obturator sling. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004;15(4):223–226. <https://doi.org/10.1007/s00192-004-1143-y>
15. Serati M, Braga A, Torella M, Soligo M, Finazzi-Agro E. The role of urodynamics in the management of female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2019;38 Suppl 4:S42–S50. <https://doi.org/10.1002/nau.23865>
16. Pushkar D.Yu., Kasyan G.R. *Fault and complications in urogynecology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-4212-8
17. Borazjani A, Pizarro-Berdichevsky J, Li J, Goldman HB. Surgeons' views on sling tensioning during surgery for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2017;28(10):1489–1495. <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3298-3>
18. Brennand EA, Kim-Fine S. A randomized clinical trial of how to best position retropubic slings for stress urinary incontinence: Development of a study protocol for the mid-urethral sling tensioning (MUST) trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2016;3:60–64. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2016.04.004>

Сведения об авторах

Сергей Олегович Сухих – аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

г. Москва, Россия

ORCID iD 0000-0002-3840-0259

e-mail: docsukhikh@gmail.com

Рамиз Романович Бахтыев – ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

г. Москва, Россия

ORCID iD 0000-0002-2488-5777

e-mail: ramiz771@mail.ru

Георг Рудикович Касян – д.м.н., профессор; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

г. Москва, Россия

ORCID iD 0000-0001-7919-2217

e-mail: g.kasyan@outlook.com

Дмитрий Юрьевич Пушкарь – д.м.н., профессор, академик РАН; заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

г. Москва, Россия

ORCID iD 0000-0002-6096-5723

e-mail: pushkardm@mail.ru

Information about the authors

Sergey O. Sukhikh – M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology, A.I. Evdokimova Moscow State University of Medical and Dentistry

ORCID iD 0000-0002-3840-0259

e-mail: docsukhikh@gmail.com

Ramiz R. Bakhtyev – Resident, Dept. of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medical and Dentistry

ORCID iD 0000-0002-2488-5777

e-mail: ramiz771@mail.ru

Gevorg R. Kasyan – M.D., Dr.Sc.(M) Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University

ORCID iD 0000-0001-7919-2217

e-mail: g.kasyan@outlook.com

Dmitry Yu. Pushkar – Academician of the Russian Academy of Sciences, M.D., Dr.Sc. (M), Full Prof.; Head, Dept. of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medical and Dentistry

ORCID iD 0000-0002-6096-5723

e-mail: pushkardm@mail.ru

© Е.С. Филиппова, И.В. Баженов, А.В. Зырянов, 2020

УДК 615.217.34:616.61-008.222:577.2

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-85-96

ISSN 2308-6424



Влияет ли ботулинотерапия на микробиом мочи больных нейрогенным мочевым пузырём? Результаты метагеномного секвенирования

Екатерина С. Филиппова^{1,2}, Игорь В. Баженов^{1,2}, Александр В. Зырянов^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»

620102, Россия, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Введение. Реорганизация микробиома мочи больных нейрогенным мочевым пузырём играет важную роль в патогенезе инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Сведения о составе мочевого микробиома при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей (НДНМП) ограничены, в частности, неизвестно, как на него влияют различные виды терапии НДНМП.

Цель исследования. Оценить влияние инъекций ботулинического токсина на микробиом мочи больных НДНМП.

Материалы и методы. Образцы мочи были взяты у шести пациентов с НДНМП (четырёх женщин и двух мужчин) до введения 200 ЕД ботулинического токсина типа А в стенку мочевого пузыря и через 6 недель после. Образцы исследовали методом микроскопии, выполняли посев на микробиологические среды, а также метагеномное 16S рРНК секвенирование. С использованием платформы Illumina MiSeq получено, в общей сложности, 144 562 16S рДНК прочтений.

Результаты. Результаты посевов мочи коррелировали с данными 16S рРНК секвенирования, однако анализ метагенома позволил выявить и идентифицировать большее количество микроорганизмов. В каждом образце выделено от 2 до 21 рода микроорганизмов. В моче всех больных до ботулинотерапии преобладали Enterobacterales. После ботулинотерапии у трех пациенток, на фоне клинического и уродинамического улучшения, произошла смена микрофлоры с преобладанием Enterobacterales на Lactobacillales. В остальных случаях принципиальных изменений микробиома отмечено не было.

Заключение. Впервые в рамках пилотного исследования проведено сравнение микробиома мочи у больных НДНМП до и после введения ботулинического токсина. Небольшое число участников является существенным ограничением данной работы, однако продемонстрирована возможность положительного влияния ботулинотерапии на микрофлору мочевыводящих путей.

Ключевые слова: нейрогенный мочевого пузырь; инфекция мочевыводящих путей; микробиом мочи; ботулинический токсин

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Вклад авторов: Екатерина С. Филиппова – идея исследования, сбор материала, обработка данных, написание текста статьи; Игорь В. Баженов – организация исследования, сбор материала, редактирование текста статьи; Александр В. Зырянов – разработка дизайна исследования, финальное редактирование.

Поступила в редакцию: 20.05.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Екатерина Сергеевна Филиппова; тел.: +7 (912) 638-02-86; e-mail: filippova.cat@yandex.ru

Для цитирования: Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В. Влияет ли ботулинотерапия на микробиом мочи больных нейрогенным мочевым пузырём? Результаты метагеномного секвенирования. *Вестник урологии*. 2020;8(3):85-96. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-85-96>

Does botulinum therapy affect the urine microbiome of patients with neurogenic bladder? Metagenomic sequencing results

Ekaterina S. Philippova^{1,2}, Igor V. Bazhenov^{1,2}, Alexander V. Zyrianov^{1,2}¹Ural State Medical University

620028, Russian Federation, Yekaterinburg, 3 Repina str.

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1

620102, Russian Federation, Yekaterinburg, 185 Volgogradskaya str.

Introduction. Reorganization of the urinary microbiome in patients with neurogenic low urinary tract dysfunction (NLUTD) plays an important role in the pathogenesis of urinary tract infections (UTIs). However, we still do not know how the different types of NLUTD therapy affect the microbiome.

Purpose of the study. Was to assess the influence of botulinum toxin (BoNT) injections on the urinary microbiome.

Materials and methods. Urine samples were obtained from 6 persons (4 females and 2 males) with NLUTD before BoNT therapy (200 UI) and 6 weeks after. Standard urine analysis, urine culture and 16S rRNA gene sequencing were performed. A total of 144,562 quality-filtered 16S rDNA sequence reads were processed through an Illumina MiSeq platform.

Results. The results of the urine culture correlated with 16S rRNA sequencing results, but the greater number of bacterial taxa were detected. Analysis of the bacterial community in urine samples revealed between 2 and 21 species-level reads per individual. All patients before BoNT demonstrated abnormal urinary microbiome with a predominance of Enterobacteriales. In three cases in females, clinical and urodynamic improvement after botulinum therapy was associated with changing of the microbiome from Enterobacteriaceae to Lactobacillales. In one female and two males, no principal changes had happened.

Conclusions. This is the first report comparing in pilot study the urinary microbiome before and after BoNT injections into the bladder wall. The results are restricted by the small number of participants. However, the promising observation about the influence of botulinum toxin therapy on urinary microbiome was obtained.

Key words: neurogenic bladder; urinary tract infection; urinary microbiome; botulinum toxin

Financing. The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** Authors have no conflict of interest to declare. **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study.

Authors contribution: Ekaterina S. Filippova – study idea, obtaining data and analysis of the results, writing the text of the manuscript; Igor V. Bazhenov – study organization process, obtaining data, manuscript editing; Alexander V. Zyrianov – study design development, final editing.

Received: 20.05.2020. **Accepted:** 14.07.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Ekaterina S. Filippova; tel.: +7 (912) 638-02-86; e-mail: filippova.cat@yandex.ru

For citation: Philippova E.S., Bazhenov I.V., Zyrianov A.V. Does botulinum therapy affect the urine microbiome of patients with neurogenic bladder? Metagenomic sequencing results. *Urology Herald*. 2020;8(3):85-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-85-96>

Введение

Длительное время считалось, что моча здорового человека стерильна. Однако за последнее десятилетие представления о микрофлоре мочевыводящих путей кардинально изменились. В 2010 году D.E. Nelson et al. [1] с помощью секвенирования 16S рРНК обнаружили бактерии в моче здоровых мужчин, а М.И. Коган и соавт. (2010), используя культуральное исследование с расширенным набором сред, показали, что моча здоровых женщин также не стерильна [2]. Н. Siddiqui et al. в 2011 году подтвердили эти данные путём метагеномного секвенирования [3]. В дальнейшем рядом учёных был исследован микробиом мочи в норме [4–10] и при некоторых заболеваниях: гиперактивном мочевом пузыре [10, 11], недержании мочи [12], хроническом простатите [13], интерстициальном цистите [14, 15], раке мочевого пузыря [16, 17], раке предстательной железы [18], мочекаменной болезни [19] и других.

Новые знания о микрофлоре мочи побудили урологов изменить взгляд на бессимптомную

бактериурию и вопросы профилактики инфекций мочевыводящих путей (ИМП) [20].

Рецидивирующие ИМП являются одной из ведущих проблем в лечении больных нейрогенным мочевым пузырём. Каждый пациент с НДНМП переносит около 2,5 эпизодов ИМП в год [21], что обуславливает прогрессирование хронической почечной недостаточности [22] и может приводить к серьёзным септическим осложнениям, вплоть до летального исхода [23]. Профилактика ИМП у больных нейрогенным мочевым пузырём основывается, в первую очередь, на коррекции уродинамических нарушениях, борьбе с детрузорной гиперактивностью, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, правильном выборе способа отведения мочи [24].

Изменения, характерные для микробиома пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевыводящих путей (НДНМП), были продемонстрированы D.E. Fouts et al. [5] в 2012 году и S.I. Groah et al. [9] в 2016 году с помощью секвенирования 16S рРНК. В литературе отсутствуют данные о том, как меняется микробиом мочи больных НДНМП на фоне различных видов лечения, в частности, детрузоростабилизирующей терапии.

Цель исследования: проанализировать микробиом мочи больных НДНМП при проведении ботулинотерапии.

Материалы и методы

В исследовании участвовали шесть больных НДМП, страдающих частыми рецидивами ИМП. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все пациенты дважды прошли обследование, включавшее общеклинические анализы, бактериологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование мочевого пузыря, а также комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) до введения ботулотоксина и через 6 недель после.

В момент забора образцов мочи для исследования никто из пациентов не имел клинических симптомов ИМП. Также пациенты были предупреждены о том, что не должны принимать антибактериальные препараты в течение не менее, чем двух недель, до сдачи анализа.

В госпитальных условиях пациентам были

выполнены внутридетрузорные инъекции ботулотоксина. В операционной под внутривенной анестезией пациентам выполняли уретроцистоскопию, после чего, при наполнении мочевого пузыря до 200 мл по манипуляционному каналу уретроцистоскопа проводили эндоскопическую иглу, через которую вводили в стенку мочевого пузыря внутридетрузорно 200 ЕД онаботулотоксина типа А (Ботокс, Аллерган) в 20 точках (10 ЕД/точка) на глубину 2 – 3 – 5 мм в зависимости от толщины его стенки.

Забор образцов мочи для метагеномного секвенирования выполняли с письменного согласия пациентов до процедуры ботулинотерапии и через 6 недель после неё. Мочу в стерильный контейнер забирал врач путём катетеризации мочевого пузыря одноразовым лубрицированным катетером. Образцы мочи подвергали немедленной заморозке и хранили при температуре -25°C. С соблюдением температурного режима образцы транспортировали в лабораторию.

Выделение и контроль качества ДНК. Выделение ДНК было проведено протоколом с использованием силикатных колонок из 12 об-

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patients` characteristics

Номер случая Case number	Маркировка образцов Samples numbers	Возраст (лет) Age (years)	Пол Gender	Причина НДНМП Cause of NLU/D	Длительность симптомов НДНМП (лет) NLU/D duration (years)	Способ опорожнения моче- вого пузыря Bladder management	Количество эпизодов ИМП в течение последнего года Frequency of UTI (last year)	Последний приём антибио- тиков перед ботулинотера- пией (неделя) Last time using of antibiotics (weeks before procedure)
1	PN6513 QD1117	47	М Male	ПСМТ SCI	17	ИК IC	8	6
2	MR7654 FU1690	22	Ж Female	Spina Bifida	22	ИК IC	10	4
3	GC3025 HS1160	24	Ж Female	Spina Bifida	24	ИК IC	4	8
4	GR9877 GV1176	18	М Male	ПСМТ SCI	5	ИК IC	7	4
5	JN3720 MM3401	20	Ж Female	Spina Bifida	20	ИК IC	6	9
6	YG6199 JW4447	28	Ж Female	ПСМТ SCI	4	ИК IC	10	8

Примечание: НДНМП — нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей; ИМП — инфекция мочевыводящих путей; ПСМТ — позвоночно-спинномозговая травма; ИК — интермиттирующая катетеризация

Note: NLU/D — neurogenic low urinary tract dysfunction; UTI — urinary tract infection; SCI — spinal cord injury; IC — intermittent catheterization

разцов. Контроль качества полученной ДНК был проведён с помощью электрофореза в агарозном геле (рис. 1 – 2).

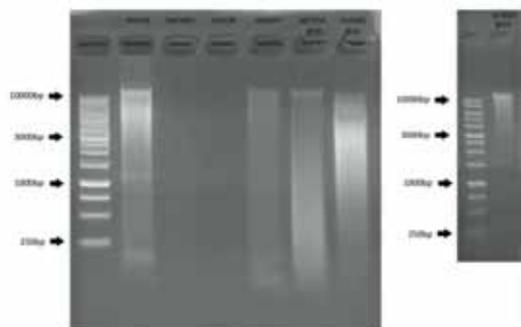


Рисунок 1. Электрофорез ДНК, содержащейся в моче (образцы 1 – 8)

Figure 1. Electrophoresis of the DNA contained in the urine (samples 1 – 8)

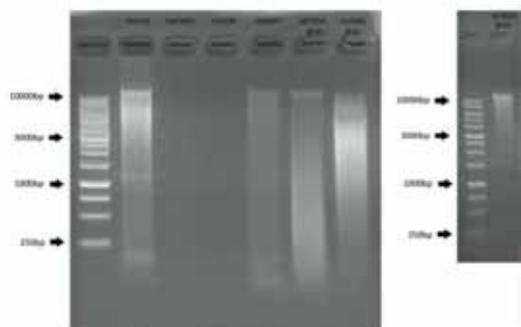


Рисунок 2. Электрофорез ДНК, содержащейся в моче (образцы 9 – 12)

Figure 2. Electrophoresis of the DNA contained in the urine (samples 9 – 12)

Для оценки бактериальных геномов и контроля отсутствия ПЦР-ингибиторов была проведена количественная ПЦР с праймерами на варибельный регион V3 – V4 16S рРНК на приборе Step One Plus (Applied Biosystems).

Подготовка библиотек фрагментов ДНК. Из входящего биоматериала были приготовлены библиотеки ДНК для секвенирования варибельных регионов V3 – V4 гена 16S рРНК согласно протоколу Illumina [25]. Контроль качества библиотек проведен на приборе LabChip GX Touch 24.

Секвенирование ДНК. Образцы были разведены и секвенированы в соответствии с протоколами Illumina [25]. Исходные данные были получены в формате FASTQ, 250 PE. Для каждого образца получено более 10 000 пар прочтений.

Полученные прочтения были обработаны при помощи следующих программ:

- cutadapt1 v2.7 — удаление адаптерных последовательностей и нуклеотидов с низким качеством прочтения;

- FLASH2 v1.2 — объединение парноконцевых прочтений в цельные последовательности;
- UCHIME3 v4.2 — удаление химерных последовательностей в соответствии с базой данных Greengenes;

- RDPTools4 v2.11 — классификация прочтений в соответствии с базой данных RDP5 v11.5.

Контроль качества прочтений. У исходных прочтений были удалены адаптерные последовательности и нуклеотиды с низким качеством прочтения при помощи инструмента cutadapt1 v2.7. В результате доля нуклеотидов с качеством прочтения не менее 30 (Phred ≥ 30) составляет 90 – 95% в каждом образце. Парноконцевые прочтения были объединены в цельные последовательности варибельных регионов V3 – V4 гена 16S рРНК при помощи инструмента FLASH2 v1.2 (рис. 3). Медианная доля прочтений, объединённых в цельные последовательности, составляет 96%.

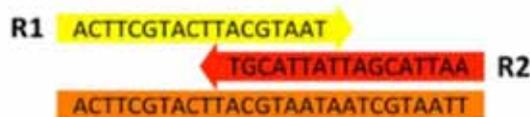


Рисунок 3. Схема объединения парноконцевых прочтений в цельные последовательности при помощи инструмента FLASH

Figure 3. Scheme of paired-end reads adjustment using FLASH tool

Химерные последовательности были удалены при помощи инструмента UCHIME3 v4.2. В качестве референса использовали выравненные последовательности из базы данных Greengenes, предоставленные ресурсом Broad Institute [26]. В среднем в образцах содержалось 1,4% химерных последовательностей.

В результате для каждого образца было получено более 9 500 пар прочтений хорошего качества (в среднем 12 000 пар прочтений), среди которых отсутствовали химеры.

Прочтения хорошего качества, среди которых отсутствуют химеры, были классифицированы при помощи инструмента RDPTools v2.11. Классификацию прочтений проводили в соответствии с базой данных RDP v11.5, с порогом сходства 90%.

В среднем 94% прочтений в каждом образце было классифицировано до семейства и 85% прочтений в каждом образце было классифицировано до рода.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета SPSS 23.0 for Windows. Данные представлены в виде $m \pm SD$, где m — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Для оценки достоверности

различий средних использовался U-критерий Манна-Уитн. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, имели клиническое и уродинамическое улучшение на фоне лечения (табл. 2). Цистометрическая ёмкость мочевого пузыря увеличилась в среднем, на $187,3 \pm 79,51$ мл. Объём мочевого пузыря, при котором возникало первое непроизвольное сокращение детрузора (эпизод гиперактивности) на $285,5 \pm 94,8$ мл, максимальное давление детрузора в момент непроизвольного сокращения снизилось на $34,8 \pm 25,0$ см H_2O .

Бактериальный профиль образцов мочи, направленных на метагеномное секвенирование, представлен в таблице 3.

Результаты посевов мочи коррелировали с данными 16S рПНК секвенирования, однако секвенирование позволило выявить и идентифицировать большее количество микроорганизмов.

Среди бактерий, которые никогда не появлялись в посевах мочи, но были обнаружены у ряда больных по данным секвенирования метагенома представители семейств: Cellulomonadaceae

(Cellulomonas spp.), Prevotellaceae (Prevotella melaninogenica, Prevotella spp.), Flavobacteriaceae, Bacillales Family X. Incertae Sedis, Gemella (Gemella asaccharolytica), Carnobacteriaceae (Carnobacterium spp.), Veillonellaceae (Veillonella spp.), Peptoniphilaceae (Parvimonas spp.), Sphingomonadaceae (Sphingomonas spp.), Pseudoalteromonadaceae (Pseudoalteromonas spp.), Moraxellaceae (Acinetobacter spp.), Vibrionaceae (Vibrio spp.).

Образцы HS1160 и YG6199, забранные у пациентов после ботулинотерапии, не дали бактериального роста на питательных средах, но при этом секвенирование позволило идентифицировать в них представителей нормальной микрофлоры. Аналогичную картину имел образец MM3401, но при посеве были выявлены Lactobacillus 10*3. В данных трёх образцах низким было и содержание лейкоцитов, не более 1 – 2 в поле зрения.

Во всех образцах концентрация ДНК и количество лейкоцитов через шесть недель после ботулинотерапии были меньше, чем до лечения.

В ходе метагеномного секвенирования проанализировано 144562 16S рДНК прочтений. В каждом образце идентифицировано от 2 до 21 рода микроорганизмов. Наиболее часто встречающимися микроорганизмами были Escherichia,

Таблица 2. Уродинамические параметры пациентов до и после ботулинотерапии
Table 2. Clinical und urodynamic results of botulinum toxin injections

Номер случая Case number	Маркировка образца Samples numbers	Пол Gender	Ургентное недержание мочи Urgency incontinence		Максимальное давление детрузора во время не- произвольного сокраще- ния (см H_2O) Pdetmax IDC-maximal detrusor pressure during involuntary detrusor con- traction (cm H_2O)		Объём мочевого пузыря при первом эпизоде гиперактивности (мл) Vfirst/DC Bladder volume at the time of first involun- tary detrusor contraction (ml)		Максимальная цистометрическая ём- кость (мл) MCC – maximal cystomet- ric capacity (ml)	
			До Before	После After	До Before	После After	До Before	После After	До Before	После After
1	PN6513 QD1117	М Male	Есть Yes	Нет No	10	5	320	580	480	580
2	MR7654 FU1690	Ж Female	Есть Yes	Есть Yes	50	6	55	430	350	660
3	GC3025 HS1160	Ж Female	Есть Yes	Нет No	60	10	107	460	326	500
4	GR9877 GV1176	М Male	Есть Yes	Есть Yes	15	10	350	460	350	460
5	JN3720 MM3401	Ж Female	Есть Yes	Нет No	81	14	200	505	280	520
6	YG6199 JW4447	Ж Female	Есть Yes	Нет No	43	5	160	470	380	570

Таблица 3. Бактериальный профиль образцов мочи
Table 3. Bacterial profiles of urinary samples

Номер случая Case number	Маркировка образца Samples numbers	Пол Gender	Бактериальный рост (КОЕ/мл) Urine culture (CFU/ml)	Концентрация ДНК (нг/мкл) DNA concentration (ng/ul)	Преобладающие возбудители по данным 16S рРНК секвенирования 16S rRNA sequencing (predominantly)	Лейкоциты в ОАМ White blood cells (no./hpf)
1	PN6513 (До / Before)	М Male	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10*2	38	<i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , неклассифицированные / <i>unclassified</i> , <i>Enterobacterales</i>	10 – 15
	QD1117 (После / After)		<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10*2	3,99	<i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , неклассифицированные / <i>unclassified</i> , <i>Enterobacterales</i>	5 – 6
2	MR7654 (До / Before)	Ж Female	<i>Escherichia Coli</i> 10*7	165	<i>Prevotella</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Gardnerella</i>	10 – 14
	FU1690 (После / After)		<i>Escherichia Coli</i> 10*6	333	<i>Escherichia</i> , неклассифицированные / <i>unclassified</i> , <i>Enterobacterales</i>	7 – 8
3	GC3025 (До / Before)	Ж Female	<i>Escherichia Coli</i> 10*7	115	<i>Escherichia</i> , неклассифицированные / <i>unclassified</i> , <i>Enterobacterales</i>	6 – 7
	HS1160 (После / After)		Нет роста No growth	0,87	<i>Lactobacillus</i> , <i>Gardnerella</i>	1 – 2
4	GR9877 (До / Before)	М Male	<i>Escherichia Coli</i> 10*6	1,35	<i>Enterococcus</i> , неклассифицированные / <i>unclassified</i>	5 – 6
	GV1176 (После / After)		<i>Escherichia Coli</i> 10*5	22,1	<i>Escherichia</i> , неклассифицированные / <i>unclassified</i> , <i>Enterobacterales</i>	3 – 4
5	JN3720 (До / Before)	Ж Female	<i>Escherichia Coli</i> 10*3	21,3	<i>Escherichia</i> , неклассифицированные / <i>unclassified</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	3 – 4
	MM3401 (После / After)		<i>Lactobacillus</i> 10*3	0,73	<i>Lactobacillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Thermicanus</i>	1 – 2
6	JW4447 (До / Before)	Ж Female	<i>Escherichia Coli</i> 10*7	5,53	<i>Escherichia</i> , неклассифицированные / <i>unclassified</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	6 – 7
	YG6199 (После / After)		Нет роста No growth	0,34	<i>Lactobacillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Cellulomonas</i>	1 – 2

Klebsiella, *Lactobacillus* and *Enterococcus* (рис. 4). В целом, в моче больных НДНМП преобладали *Enterobacterales*.

Наглядно состав микробиома мочи представлен на рисунке 5. Как видно на тепловой карте микробиом мочи женщин после ботулинотера-

пии чаще был представлен лактобактериями, чем до процедуры. У трех пациенток (случаи №3, №5 и №6) произошла смена микрофлоры с преобладанием *Enterobacteriaceae* на *Lactobacillales*. У мужчин подобных изменений отмечено не было. В случае №1 пациент после инъекций бо-

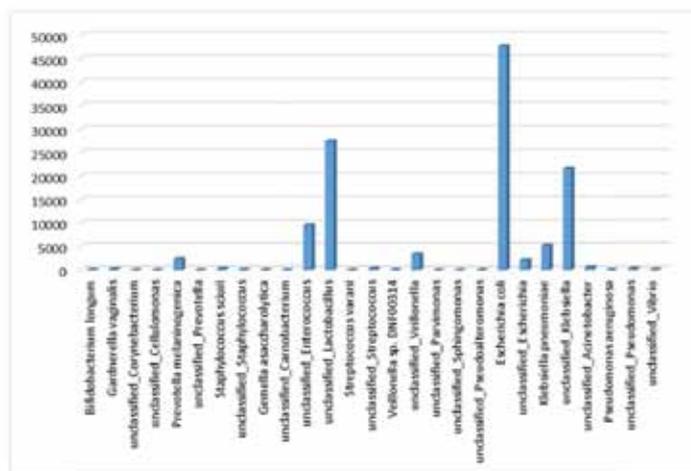


Рисунок 4. Суммарное число прочтений различных видов бактерий, идентифицированных в образцах мочи
Figure 4. Sequences counts of bacterial species summarizing all urine samples

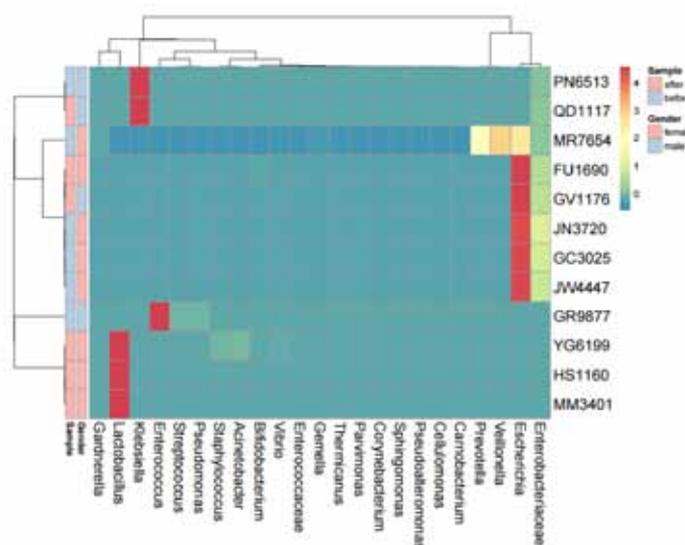


Рисунок 5. Различия в относительном распределении долей различных родов бактерий в микробиоме мочи и женщин с НДНМП до и после внутридурозорных инъекций ботулотоксина
Figure 5. Differences in relative sequences count between males and females before and after botulinum toxin injections

тулотоксина по-прежнему имел в моче в большом количестве представителей рода *Klebsiella*. У женщины в случае №2 *Veillonella* заменилась *E. Coli*. У мужчины в случае №4 бактерии рода *Enterococcus* сменились представителями *Escherichia*.

В исследовании не было выявлено корреляции между уродинамическими изменениями и трансформациями микробиома. Так, пациенты №1, №2 и №4 имели функциональные улучшения по данным уродинамического исследования, но позитивных изменений микробиома зарегистрировано не было.

Клинические наблюдения за пациентами в течение последующих 6 месяцев показало, что частота ИМП снизилась во всех случаях (табл. 4).

У мужчин в течение полугода не возникло эпизодов ИМП. У двух пациенток с позитивными изменениями микробиома также не было ИМП в течение указанного периода, третья пациентка с нормофлорой перенесла один эпизод ИМП. Пациентка (случай №2), у которой в моче после инъекций ботулотоксина сохранилось преобладание энтеробактерий, дважды имела ИМП в течение 6 месяцев после процедуры, что является худшим результатом в группе.

Таблица 4. Частота рецидивов ИМП до и после ботулинотерапии

Table 4. Urinary tract infections recurrence rate and urinary microbiome status in neurogenic bladder patients before and after botulinum toxin injections

Номер случая Case number	Маркировка образцов Samples numbers	Пол Gender	Частота ИМП в течение 6 месяцев до процедуры UTI frequency (six months before procedure)	Изменение микробиома по данным 16S рНК секвенирования Microbiome changed (yes/no)	Частота ИМП в течение 6 месяцев после процедуры UTI frequency (six months after procedure)
1	PN6513 QD1117	М Male	5	Нет No	0
2	MR7654 FU1690	Ж Female	6	Нет No	2
3	GC3025 HS1160	Ж Female	3	Да Yes	1
4	GR9877 GV1176	М Male	3	Нет No	0
5	JN3720 MM3401	Ж Female	3	Да Yes	0
6	YG6199 JW4447	Ж Female	6	Да Yes	0

Примечание: ИМП — инфекция мочевыводящих путей

Note: UTI — urinary tract infection

Обсуждение

Ранее было показано, что эндоскопические инъекции ботулотоксина уменьшают частоту рецидивов ИМП, однако не было известно, сопровождается ли это изменениями микробиома мочевого пузыря [27].

Впервые проведено исследование, сравнивающее микробиом мочи больных нейрогенным мочевым пузырём до и после инъекций ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря. Для достижения максимально достоверных результатов использован метод секвенирования 16S рНК.

D.E. Fouts et al. в 2012 году с помощью метагеномного секвенирования сравнили микробиом мочи здоровых добровольцев и больных нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей, использующих различные методы отведения мочи [5]. Преобладающими микроорганизмами в моче пациентов с НДНМП оказались представители Enterobacterales. Как показали авторы, доля энтеробактерий в микробиоме мочи женщин и мужчин с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей растёт с увеличением длительности НДНМП. Количество лактобактерий при этом пропорционально снижается. В первые месяцы после развития функциональных нарушений мочеиспускания микробиом пациентов имеет нормальный состав, но

уже к концу первого года заболевания микробиома оказывается обеднена лактобактериями и обильно населена энтеробактериями [5]. В нашем исследовании все пациенты исходно имели длительность НДНМП $15,3 \pm 8,7$ лет. Ожидается, что в микробиоме мочи методом метагеномного секвенирования были идентифицированы, преимущественно, Enterobacterales.

S.L. Groah et al. в 2016 году подтвердили данные D.E. Fouts et al. о том, что в моче больных НДНМП чаще встречаются *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumonia* [9]. Это также соотносится с полученными нами данными.

S. Bank et al. проанализировали образцы мочи 142 пациентов с различными урогенитальными заболеваниями (мочекаменной болезнью, ИМП, мочевыми дренажами) с помощью стандартного микробиологического исследования и ПЦР [28]. Авторы обнаружили, что наибольшая бактериальная колонизация характерна для пациентов старшего возраста и тех, кто имеет постоянные дренажи. Чаще всего в посевах мочи катетеризированных больных обнаруживались энтеробактерии.

Наличие лактобактерий в уретре и мочевом пузыре, вероятно, играет протективную роль в отношении инфекций мочевыводящих путей. Бактерии, продуцирующие молочную кислоту способны контролировать рост более вирулентных микроорганизмов, которые не способны

существовать в более кислой среде [29]. D.E. Fouts et al. продемонстрировали уменьшение количества лактобактерий в моче женщин с НДНМП, которые мочатся самостоятельно, периодически катетеризируются или имеют постоянный катетер [5]. Это может быть одним из важнейших факторов риска ИМП в популяции больных нейрогенным мочевым пузырем. Потенциальная возможность изменить микробиом обратно в сторону лактобактериальной флоры, воздействуя на мочевой пузырь с помощью ботулотоксина, кажется многообещающей. Кроме того, это вносит важный вклад в понимание патогенетических механизмов развития и рецидивирования ИМП у больных НДНМП.

Мы продемонстрировали, что несмотря на длительность заболевания и использование метода периодической катетеризации на фоне детрузоростабилизирующей терапии моча у трёх пациентов с НДНМП приобрела микробиом, близкий по составу к нормальному. Взаимосвязь функционального состояния мочевого пузыря и состава микробиома требует дальнейшего изучения.

Патогенетическая связь НДНМП с микрофлорой мочи, вероятно имеет несколько механизмов. С одной стороны, это ишемия стенки мочевого пузыря, связанная как с гиперрефлексией детрузора, так и с его перерастяжением в случае задержки мочи. Как ещё в 1972 году описывали J. Lapidus et al. [30] кровоснабжение стенки мочевого пузыря может быть нарушено за счёт высокого внутрипузырного давления и/или перерастяжения органа. Ишемия тканей делает возможной колонизацию уротелия грамм-отрицательными представителями кишечной микрофлоры. Избегать повышения давления и перерастяжения — основа профилактики ИМП [31].

Другая проблема, вызванная нарушением питания стенки мочевого пузыря, замещение мышечных волокон соединительной тканью, что приводит к формированию трабекул и уменьшению пластичности мочевого пузыря, что, в свою очередь, усиливает ишемию [32].

Кроме того, высокое внутрипузырное давление обуславливает формирование пузырно-мочеточникового рефлюкса, что также является доказанным фактором риска ИМП у больных нейрогенным мочевым пузырём [21, 32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nelson DE, Van Der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, Sodergren E, Weinstock GM, Diao L, Fortenberry JD. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One*. 2010;5(11):e14116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014116>

В нашем исследовании микробиома путём метагеномного секвенирования было невозможно оценить морфологические изменения в стенке мочевого пузыря, однако снижение внутрипузырного давления за счёт ботулотоксина, должно было улучшить кровоснабжение стенки мочевого пузыря, уменьшить явления ишемии, а также ретроградный ток мочи, обусловленный пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Проведённое исследование методом метагеномного секвенирования имеет ограничения, связанные с небольшим числом образцов, что обусловлено высокой стоимостью методики. Также важно учитывать, что с целью антибактериальной профилактики пациенты получали однократно 3 г фосфомицина треметамола per os, что могла оказать влияние на состав микробиома. Однако в анамнезе всех пациентов отмечалось многократное употребление различных антибактериальных препаратов. После введения ботулотоксина больные не получали антибактериальных препаратов до следующего забора мочи, однако могли использовать растительные препараты, что также могло повлиять на характер микрофлоры мочевыводящих путей.

Также необходимо учитывать, что состав микробиоты, вероятно, может подвергаться естественным временным колебаниям. Этот вопрос мало изучен. Как показали Ю.Л. Набока и соавт. [33], существуют незначительные различия в спектре микроорганизмов в моче и уровнях бактериурии у отдельных индивидуумов в течение дневного времени, однако, в целом, характерный спектр мочи идентифицируется независимо от дневного времени взятия материала для исследования.

Заключение

Пилотное исследование продемонстрировало значимость и перспективность изучения микробиома мочевыводящих путей больных НДНМП в динамике. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить положительные изменения видового состава микробиоты мочи на фоне детрузоростабилизирующей терапии и снижение рисков рецидива ИМП.

REFERENCES

1. Nelson DE, Van Der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, Sodergren E, Weinstock GM, Diao L, Fortenberry JD. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One*. 2010;5(11):e14116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014116>

2. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Коган М.И., Черницкая М.Л. Микробный спектр мочи молодых здоровых женщин. *Урология*. 2010;(5):7–10. eLIBRARY ID: 15242297
3. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol*. 2011;11:244. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-244>
4. Dong Q, Nelson DE, Toh E, Diao L, Gao X, Fortenberry JD, Van der Pol B. The microbial communities in male first catch urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens. *PLoS One*. 2011;6(5):e19709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019709>
5. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblach S, Suh MJ, Huang ST, Ljungberg I, Sprague BM, Lucas SK, Torralba M, Nelson KE, Groah SL. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med*. 2012;10:174. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-174>
6. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, Mueller ER, Schreckenberger P, Dong Q, Nelson DE, Brubaker L. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1376–1383. <https://doi.org/10.1128/JCM.05852-11>
7. Lewis DA, Brown R, Williams J, White P, Jacobson SK, Marchesi JR, Drake MJ. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:41. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00041>
8. Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Гудима И.А. Не стерильность мочи здорового человека — новая парадигма в медицине. *Урология*. 2014;(5):48–52. eLIBRARY ID: 22809344
9. Groah SL, Pérez-Losada M, Caldovic L, Ljungberg IH, Sprague BM, Castro-Nallar E, Chandel NJ, Hsieh MH, Pohl HG. Redefining Healthy Urine: A Cross-Sectional Exploratory Metagenomic Study of People With and Without Bladder Dysfunction. *J Urol*. 2016;196(2):579–587. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.01.088>
10. Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, Rosenbaum JT, McWeeney SK, Nardos R. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:78. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00078>
11. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, Kliethermes S, Schreckenberger PC, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio*. 2014;5(4):e01283-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01283-14>
12. Govender Y, Gabriel I, Minassian V, Fichorova R. The Current Evidence on the Association Between the Urinary Microbiome and Urinary Incontinence in Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:133. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00133>
13. Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA. *Урология*. 2020;(2):16–22. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.2.16-22>
14. Meriwether KV, Lei Z, Singh R, Gaskins J, Hobson DTG, Jala V. The Vaginal and Urinary Microbiomes in Premenopausal Women With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome as Compared to Unaffected Controls: A Pilot Cross-Sectional Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:92. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00092>
15. Abernethy MG, Rosenfeld A, White JR, Mueller MG, Lewicky-Gaupp C, Kenton K. Urinary Microbiome and Cy-
2. Naboka Yu.L., Gudima I.A., Kogan M.I., Chernitskaya M.L. Bacterial spectrum of the urine in young healthy women. *Urologiia*. 2010;(5):7–10. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15242297
3. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol*. 2011;11:244. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-244>
4. Dong Q, Nelson DE, Toh E, Diao L, Gao X, Fortenberry JD, Van der Pol B. The microbial communities in male first catch urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens. *PLoS One*. 2011;6(5):e19709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019709>
5. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblach S, Suh MJ, Huang ST, Ljungberg I, Sprague BM, Lucas SK, Torralba M, Nelson KE, Groah SL. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med*. 2012;10:174. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-174>
6. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, Mueller ER, Schreckenberger P, Dong Q, Nelson DE, Brubaker L. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1376–1383. <https://doi.org/10.1128/JCM.05852-11>
7. Lewis DA, Brown R, Williams J, White P, Jacobson SK, Marchesi JR, Drake MJ. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:41. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00041>
8. Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ibishev Kh.S., Gudima I.A. Unsterile urine in health human — new paradigm in medicine. *Urologiia*. 2014;(5):48–52. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22809344
9. Groah SL, Pérez-Losada M, Caldovic L, Ljungberg IH, Sprague BM, Castro-Nallar E, Chandel NJ, Hsieh MH, Pohl HG. Redefining Healthy Urine: A Cross-Sectional Exploratory Metagenomic Study of People With and Without Bladder Dysfunction. *J Urol*. 2016;196(2):579–587. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.01.088>
10. Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, Rosenbaum JT, McWeeney SK, Nardos R. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:78. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00078>
11. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, Kliethermes S, Schreckenberger PC, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio*. 2014;5(4):e01283-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01283-14>
12. Govender Y, Gabriel I, Minassian V, Fichorova R. The Current Evidence on the Association Between the Urinary Microbiome and Urinary Incontinence in Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:133. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00133>
13. Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S. Prostatic secretion microbiota: a comparative analysis of the chronic prostatitis II and IIIA category. *Urologiia*. 2020;(2):16–22. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.2.16-22>
14. Meriwether KV, Lei Z, Singh R, Gaskins J, Hobson DTG, Jala V. The Vaginal and Urinary Microbiomes in Premenopausal Women With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome as Compared to Unaffected Controls: A Pilot Cross-Sectional Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:92. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00092>
15. Abernethy MG, Rosenfeld A, White JR, Mueller MG, Lewicky-Gaupp C, Kenton K. Urinary Microbiome and Cy-
tokine Levels in Women With Interstitial Cystitis. *Obstet*

- tokine Levels in Women With Interstitial Cystitis. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):500–506. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001892>
16. Bučević Popović V, Šitum M, Chow CT, Chan LS, Roje B, Terzić J. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):12157. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29054-w>
 17. Wu P, Zhang G, Zhao J, Chen J, Chen Y, Huang W, Zhong J, Zeng J. Profiling the Urinary Microbiota in Male Patients With Bladder Cancer in China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:167. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00167> Erratum in: *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:429. PMID: 29904624.
 18. Kirmusaoglu S, Yurdugül S, Metin A, Vehid S. The Effect of Urinary Catheters on Microbial Biofilms and Catheter Associated Urinary Tract Infections. *Urol J.* 2017;14(2):3028–3034. PMID: 28299769.
 19. Mehta M, Goldfarb DS, Nazzal L. The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg.* 2016;36(Pt D):607–612. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.11.024>
 20. Tornic J, Wöllner J, Leitner L, Mehnert U, Bachmann LM, Kessler TM. The Challenge of Asymptomatic Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *J Urol.* 2020;203(3):579–584. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000555>
 21. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:67S–79S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01061-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01061-6)
 22. Sung BM, Oh DJ, Choi MH, Choi HM. Chronic kidney disease in neurogenic bladder. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(3):231–236. <https://doi.org/10.1111/nep.12990>
 23. Vigil HR, Hickling DR. Urinary tract infection in the neurogenic bladder. *Transl Androl Urol.* 2016;5(1):72–87. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.06>
 24. Linsenmeyer TA. Catheter-associated urinary tract infections in persons with neurogenic bladders. *J Spinal Cord Med.* 2018;41(2):132–141. <https://doi.org/10.1080/10790268.2017.1415419>
 25. Pichler M, Coskun ÖK, Ortega-Arbulú AS, Conci N, Wörheide G, Vargas S, Orsi WD. A 16S rRNA gene sequencing and analysis protocol for the Illumina MiniSeq platform. *Microbiologyopen.* 2018;7(6):e00611. <https://doi.org/10.1002/mbo3.611>
 26. *Microbiome Utilities Portal of the Broad Institute.* Доступно по: <http://microbiomeutil.sourceforge.net/> Ссылка активна на 03.04.2020.
 27. Gamé X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, Thiry-Escudie I, De Boissezon X, Malavaud B, Marque P, Rischmann P. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol.* 2008;53(3):613–618. <https://doi.org/10.1016/j.eurouro.2007.08.039>
 28. Bank S, Hansen TM, Sjøby KM, Lund L, Prag J. Actinobaculum schaalii in urological patients, screened with real-time polymerase chain reaction. *Scand J Urol Nephrol.* 2011;45(6):406–410. <https://doi.org/10.3109/00365599.2011.599333>
 29. Lee JW, Shim YH, Lee SJ. Lactobacillus colonization status in infants with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):135–139. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0974-z>
 30. Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, Intermittent Self-Catheterization in the Treatment of Urinary Tract Disease. *J Urol.* 2017;197(2S):S122–S124. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.097>
 31. Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *Gynecol.* 2017;129(3):500–506. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001892>

31. Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol.* 1972;107(3):458–461. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61055-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61055-3)
32. Vasudeva P, Madersbacher H. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(1):95–100. <https://doi.org/10.1002/nau.22378>
33. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Заруцкий С.А., Джалагония К.Т. Есть ли дневные вариации микробиоты мочи у здоровых женщин? *Нефрология.* 2016;20(5):36–42. eLIBRARY ID: 26727702.
- J Urol.* 1972;107(3):458–461. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61055-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61055-3)
32. Vasudeva P, Madersbacher H. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(1):95–100. <https://doi.org/10.1002/nau.22378>
33. Naboka Yu.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Zarutskiy S.A., Jalagonia K.T. Does the urine microbiota of healthy women vary during daytime? *Nephrology.* 2016;20(5):36–42. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26727702.

Сведения об авторах

Екатерина Сергеевна Филиппова – к.м.н.; доцент кафедры урологии Уральского государственного медицинского университета; врач-уролог Свердловской областной клинической больницы №1

г. Екатеринбург, Россия

ORCID iD 0000-0003-3065-3953

e-mail: filippova.cat@yandex.ru

Игорь Владимирович Баженов – д.м.н., профессор; профессор кафедры урологии Уральского государственного медицинского университета; заведующий 3 урологическим отделением Свердловской областной клинической больницы № 1

г. Екатеринбург, Россия

ORCID iD 0000-0003-1745-700X

e-mail: biv@okb1.ru

Александр Владимирович Зырянов – д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии Уральского государственного медицинского университета; руководитель Областного урологического центра Свердловской областной клинической больницы №1

г. Екатеринбург, Россия

ORCID iD 0000-0001-8105-7233

e-mail: zav1965@mail.ru

Information about the authors

Ekaterina S. Philippova – M.D., Cand.Sc. (M); Assist. Prof., Dept. of Urology, Ural State Medical University; Urologist, Urological Division No.3, Sverdlovsk Regional Hospital No.1

ORCID ID 0000-0003-3065-3953

e-mail: filippova.cat@yandex.ru

Igor V. Bazhenov – M.D. Dr. Sc. (M), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Ural State Medical University; Head, Urological Division No.3, Sverdlovsk Regional Hospital No.1

ORCID ID 0000-0003-1745-700X

e-mail: biv@okb1.ru

Alexander V. Ziryaynov – M.D. Dr. Sc. (M), Full Prof.; Head, Dept. of Urology, Ural State Medical University; Head, Regional Urological Center, Sverdlovsk Regional Hospital No.1

ORCID ID 0000-0001-8105-7233

e-mail: zav1965@mail.ru

© Х.С. Ибишев, Э.А. Мамедов, Г.А. Магомедов, 2020

УДК 616.697:612.017.1

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-97-102

ISSN 2308-6424



Иммунологические аспекты мужского бесплодия: обзор литературы 2016 – 2020 годов

Халид С. Ибишев, Эльдар А. Мамедов, Гасан А. Магомедов

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

Примерно 15% пар, живущих активной половой жизнью без использования различных методов контрацепции, не достигают беременности в течение года. При этом в 30 – 40% случаев причина бесплодия не выявляется, что говорит об актуальности, данной проблемы и большом количестве имеющихся вопросов относительно механизмов развития, которые могут приводить к бесплодию. Многие механизмы развития бесплодия остаются непонятыми, в связи с чем часто невозможно проведение адекватной диагностики и лечения. Целью обзора являлось освещение накопленного материала по теме мужского иммунного бесплодия, определение направленности дальнейших исследований. Наш обзор подтвердил имеющуюся острую необходимость в детальном изучении механизмов иммунологического бесплодия. Сделан акцент на тех направлениях, на которых стоит основывать дальнейшие исследования по изучению данной проблемы.

Ключевые слова: бесплодие; эякулят; антиспермальные антитела; ПСА; цитокины; обзор

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 22.07.2020. **Принята к публикации:** 08.09.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Халид Сулейманович Ибишев; тел.: +7 (928) 777-77-14; e-mail: ibishev22@mail.ru

Для цитирования: Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Магомедов Г.А. Иммунологические аспекты мужского бесплодия: обзор литературы 2016 – 2020 годов. *Вестник урологии*. 2020;8(3):97-102. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-97-102>

The immunological aspects of male infertility: 2016 – 2020 literature review

Khalid S. Ibishev, Eldar A. Mamedov, Hasan A. Magomedov

Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevanskiy Ln.

Approximately 15% of sexually active couples without using various methods of contraception do not achieve pregnancy within a year. At the same time, the cause of infertility is not identified in 30–40% of cases, which indicates the urgency of this problem and many existing questions regarding the developmental mechanisms that can lead to infertility. Many mechanisms of the development of infertility remain unclear, and therefore it is often impossible to carry out adequate diagnosis and treatment. The purpose of the review was to highlight the accumulated material on the topic of male immune infertility, to determine the direction of further research. Our review confirmed the urgent need for a detailed study of the mechanisms of immunological infertility. Emphasis is made on the areas on which further research to study this problem should be based.

Key words: infertility; ejaculate; antisperm antibodies; PSA antibodies; cytokines; review

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Received: 22.07.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Khalid S. Ibishev; tel.: +7 (928) 777-77-14; e-mail: ibishev22@mail.ru

For citation: Ibishev Kh.S., Mamedov E.A., Magomedov G.A. The immunological aspects of male infertility: 2016 – 2020 literature review. *Urology Herald*. 2020;8(3):97-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-97-102>

Введение

Примерно 15% пар, живущих активной половой жизнью без использования различных методов контрацепции, не достигают беременности в течение года. При этом в 30 – 40% процентов случаев причина бесплодия не выявляется, что говорит об актуальности данной проблемы и большом количестве имеющихся вопросов относительно механизмов развития, которые могут приводить к бесплодию [1, 2].

Цель обзора: освещение накопленного материала, по теме мужского иммунного бесплодия, определение направленности дальнейших исследований.

В настоящий обзор вошло 10 источников. Отбор литературы осуществлялся по критериям практической значимости, а также импакт-журнала, в котором была опубликована статья. Поиск литературы осуществляли по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY.

Site and risk factors of antisperm antibodies production in the male population. M. Marconi, W. Weidner [3].

В данной работе авторы рассматривают различные факторы, способствующие выработке антиспермальных антител (АСА). Эти факторы включают: хроническую непроходимость мужского репродуктивного тракта; инфекции и/или воспалительные процессы мужского репродуктивного тракта; варикоцеле; крипторхизм; травму яичек, различные хирургические вмешательства; опухоли; гомосексуализм. Авторы подчёркивают неясность патофизиологии образования АСА. В связи с этим среди перечисленных причин только одна является подтверждённой, в то время как остальные являются сомнительными. Эта доказанная причина — хроническая обструкция мужского репродуктивного тракта. При этом наиболее вероятным местом выработки АСА является придаток яичка. На основании выводов данной статьи рождается вопрос: может ли длительное сексуальное воздержание и/или пролонгирование полового акта являться возможной причиной появления АСА? Так же имеется жёсткая необходимость детального изучения вышеизложенных причин выработки АСА и их патофизиологические аспекты.

Presence of PSA antibodies in seminal plasma of infertile men. V.A. Cuppett, S.C. Sikka, R.K. Naz [4].

В исследовании приняли участие 74 мужчины, которые были распределены на три группы: группа А — иммуно-инфертильные мужчины, чьи сперматозоиды положительны на АСА ($n = 25$; средний возраст 32 ± 6 лет); группа В — мужчины

с гипервязкой спермой, чьи сперматозоиды отрицательны на АСА ($n = 25$; средний возраст 36 ± 7 лет); группа С — здоровые мужчины ($n = 24$; средний возраст 31 ± 8 лет). Сперму собирали мастурбацией у мужчин добровольцев, приходящих в клинику для обследования и лечения бесплодия. Антитела к ПСА определялись методами ИФА и иммуноблотинга. По результатам исследования в группе А определялись антитела к ПСА, в то время как в группе С антитела к ПСА не были определены ни одним из методов. На настоящее время известно, что основная функция ПСА — разжижение семенного сгустка, так же считают, что ПСА участвует в растворении цервикальной слизи.

В группе В антитела к ПСА были определены у 28%. Авторы поднимают вопрос о взаимосвязи антител к ПСА и бесплодием, что нуждается в дальнейшем изучении.

Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? M. Fijak, A. Pilatz, M.P. Hedger, N. Nicolas, S. Bhushan, V. Michel, K.S.K. Tung, H.C. Schuppe, A. Meinhardt [5].

В данной работе авторы подчёркивают иммунную привилегированность яичка. Однако авторы обеих статей говорят о необходимости дополнительных исследований эпидидимиса. В обсуждаемой работе авторы основное внимание уделили нарушениям фертильности, вызванными инфекцией и воспалением. Авторы предполагают возможность использования обнаружения ER-60 в качестве аутоантигена у пациентов с «бессимптомным» аутоиммунным орхитом, что было подтверждено пилотным исследованием с использованием небольшой группы пациентов. Однако, это требует дополнительных исследований с большей выборкой. Авторы подчёркивают необходимость создания неинвазивных методов диагностики «бессимптомного» аутоиммунного орхита.

The epididymal immune balance: a key to preserving male fertility. A. Voisin, F. Saez, J.R. Drevet, R. Guiton [6].

Эпидидимальный иммунитет играет важную роль в мужской фертильности. Считается, что яичко наделяет иммунитетом весь генитальный тракт, однако это опровергают клинические данные. Частота опухолей яичка, по сравнению с придатком, в 50 раз меньше. Так же эпидидимит имеет большее распространение по сравнению с орхитом. Эпидидимис имеет собственный гематозепидидимальный барьер, который состоит из транспортёров, контролирующих движение веществ, эпителиальных и иммунных клеток. Авторы подчёркивают необходимость дальнейших

исследований фактического участия этих клеток в регуляции иммунного баланса. Например, изоформы TGF- β , которые, по мнению авторов влияют на поддержание барьера, контролируют рост эпителиальных клеток и, тем самым, увеличивают проницаемость гематоэпидидимального барьера. Так же предполагается, что TGF- β ингибирует сперматозоиды, активируя Т-клетки.

Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. S.S. Archana, S. Selvaraju, B.K. Binsila, A. Arangasamy, S.A. Krawetz [7].

В этом обзоре данной работы рассматриваются иммунные регуляторные молекулы, обеспечивающие защиту сперматозоидов и способствующие оплодотворению и эмбриональному развитию. Семенная плазма содержит много иммунно активных частиц, однако их роль, как правило неизвестна, среди них: 19-гидрокси-простагландин E, TGFB, человеческий лейкоцитарный антиген. Известно, что цитокины регулируют физиологию яичек и поддерживают фертильный статус. TGFB, IL-1, IL-5, IL-7, IL-13, IL-17 и моноцитарный хемотаксический белок вместе регулируют активность Т-клеток, интерферон- α и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (CSF2). Так же цитокины необходимы для развития и поддержания нормальной функции клеток Сертоли и Лейдига. Известно, что PTGE при инфекциях может препятствовать клеточно-опосредованному ответу на сперматозоиды. Во время инфекции так же повышается концентрация IL-6 и IL-8 в семенной плазме мужчин с плохим фертильным статусом.

Дефезины, содержащиеся в сперме способны, помимо своей антимикробной функции, регулировать подвижность сперматозоидов. Экспериментально доказано, что инкубация сперматозоидов с дефезином улучшает подвижность и частоту наступления беременности. Так же имеются сведения о способности ингибировать женский иммунный ответ на сперматозоиды, что улучшает продвижение сперматозоидов по женскому репродуктивному тракту и проникновение через цервикальную слизь.

Исследования показывают, что так же некоторые микроорганизмы и их метаболиты необходимы для правильного развития яичек, включая образование или восстановление гематотестикулярного барьера. *Clostridium tyrobutyricum* восстановили ГТБ и нормализовали уровень белков клеточной адгезии у мышей с нарушенной целостностью ГТБ. Так же штаммы, продуцирующие только бутират или ацетат / пропионат, обладают способностью к восстановлению целостности семенных канальцев. Авторы отмечают, что необходимо дальнейшее исследование о возмож-

ности добавления бутирата в качестве пищевой добавки для восстановления или укрепления ГТБ, по-видимому данные аспекты наверное, также требуют дальнейшего изучения.

Иммунорегуляторные биомолекулы, секретируемые в процессе сперматогенеза, созревания и транспорта сперматозоидов, нуждаются в детальном изучении. Углубление нашего понимания иммунных механизмов, протеомики и геномики сперматозоидов позволит улучшить диагностику и лечение иммунного бесплодия. Такие детальные исследования иммунного бесплодия могут также помочь в разработке нестероидных иммунных контрацептивов. Авторы подчёркивают, что дальнейшие исследования, включая исследования *in vivo*, должны быть сосредоточены на иммунологическом перекрестном взаимодействии эпителиальных клеток, гамет, ранних эмбрионов и иммунных клеток при физиопатологических состояниях как мужского, так и женского репродуктивного тракта. На сегодняшний день это направление перспективное, и широко используется при уточнении этиопатогенетических механизмов других нозологий.

Immunoendocrine Markers of Stress in Seminal Plasma at IVF/ICSI Failure: a Preliminary Study. M. Nikolaeva, A. Arefieva, A. Babayan, V. Chagovets, N. Kitsilovskaya, N. Starodubtseva, V. Frankevich, E. Kalinina, L. Krechetova, G. Sukhikh [8].

Повышенный уровень IL-18 считается иммунным маркером стресса. Целью данного исследования являлось выявление стресс-специфичных изменений в семенной плазме в группе небеременных пациенток с высоким уровнем IL-18. В исследование были включены две группы пациенток с различными исходами ЭКО, связанными с выраженной разницей в семенном IL-18, но не с клиническим профилем, лабораторными показателями и некоторыми характеристиками образа жизни.

Было обнаружено, что общее содержание в эякуляте и концентрация IL-1 β были значительно выше в группе небеременных с высоким уровнем IL-18, чем в группе беременных с низким уровнем IL-18, и подтвердили наличие положительной корреляции между уровнями семенного IL-18 и IL-1 β .

Продолжительность и интенсивность стресса, по-видимому, играют важную роль в типе иммунного ответа. Было показано, что кратковременный (то есть длящийся от нескольких минут до нескольких часов) острый стресс усиливает как врождённые, так и адаптивные иммунные реакции. Напротив, длительный стресс подавляет или дисрегулирует врождённые и адаптивные

иммунные реакции, изменяя баланс цитокинов, индуцируя хроническое воспаление низкой степени тяжести и подавляя количество и функцию иммунопротекторных клеток.

Результаты этого предварительного исследования свидетельствуют о наличии связи со стрессом избыточной экспрессии иммунных и гормональных факторов в СП, что может быть ключевой связью между мужским стрессом и неудачей имплантации эмбриона у женщин, подвергшихся воздействию СП своих партнеров во время лечения ЭКО/ИКСИ. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли стресса в изменении иммуноэндокринного профиля СП и его влияния на установление беременности в программах ЭКО и при естественном зачатии.

Sperm success and immunity. S. Wigby, S.S. Suarez, B.P. Lazzaro, T. Pizzaria, M.F. Wolfnerb [9].

В исследовании Miyata et al. (2016) было обнаружено, что 1000 генов в геноме мыши активны, главным образом, в зародышевых клетках яичка. При этом белковые молекулы многих из этих генов служат потенциальными антигенами (Tokuhiro et al., 2012). Это создаёт возможность против этих молекул, которые в свою очередь располагаются на сперматозоидах, генерировать антитела, приводя к бесплодию. Однако гематотестикулярный и гематоэпидидимальный барьеры препятствуют иммунной системе воздействовать на эти антигены. При нарушении проницаемости барьеров образуются антиспермальные антитела.

Другая причина связана с антагонистической плейотропией, возникающей, когда один ген оказывает на несколько противоположных эффектов на один и тот же признак. Это может препятствовать достижению оптимальных функций сперматозоидов и иммунитета. К примеру, тиоэфирсодержащий белок 1 (ТЭП1) способствует иммунной защите от малярийных паразитов у комара *Anopheles gambiae* (Blandin et al., 2004). Этот же белок участвует и в удалении аберранных сперматозоидов в яичках, что важно для обеспечения мужской фертильности. Примечательно, что аллельный вариант, способствующий мужской фертильности, также делает комаров более восприимчивыми к малярии (Potron & Levashina, 2015). В итоге такого действия может возникать конфликт между сперматозоидами и иммунной системой. Этот конкретный пример может также свидетельствовать о генетическом антагонизме между полами, поскольку только самки *A. gambiae* подвергаются воздействию малярийных паразитов.

Иммунная система, как женщины, так и мужчины, представляет потенциальную угрозу для

сперматозоидов несмотря на то, что имеются специальные механизмы защиты. Большое внимание следует уделить изучению того, что приводит к нарушению функции этих механизмов. Прогресс в выявлении дискриминации между определенными фенотипами и генотипами сперматозоидов женской иммунной системой может потребовать новых подходов таких, как маркировка сперматозоидов отдельных самцов или гаплоидных сперматозоидов, чтобы непосредственно визуализировать их судьбу в женской иммунной среде.

Comprehensive immune complexome analysis detects disease-specific immune complex antigens in seminal plasma and follicular fluids derived from infertile men and women. N. Murakamia, M. Kitajimaa, K. Ohyamab, N. Aibarab, K. Taniguchia, M. Weic, Y. Kitajimaa, K. Miuraa, H. Masuzakia [10].

В работе изучены аутоиммунные реакции и последующее воспаление, лежащее, по мнению авторов, в основе сперматогенной дисфункции и связанного с эндометриозом бесплодия. Кроме того, целью настоящего исследования также являлось выявление специфических к заболеванию антигенов в иммунных комплексах (ИК), семенной плазмы (СП) и фолликулярной жидкости (ФФ).

Установлено, что функциональные характеристики болезнетворных антигенов соответствуют патогенезу мужского и женского бесплодия. Образование ИК может способствовать сперматогенной дисфункции и бесплодию, связанному с эндометриозом, через потерю функции соответствующих белков. Ожидается, что анализ иммунного комплекса станет ценным инструментом для изучения новых методов диагностики и стратегий лечения бесплодия.

Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in testicular immune-privilege. G.S. Gualdoni, P.V. Jacobo, C.M. Sobarzo, C.V. Pérez, M.E. Matzkin, C. Höcht, M.B. Frungieri, M. Hill, I. Anegon, L. Lustig, V.A. Guazzone [11].

Индоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО) была вовлечена в толерантность плода и аллотрансплантата, иммунную устойчивость опухоли и регуляцию аутоиммунных заболеваний. ИДО и триптофан 2,3-диоксигеназа (ТДО) катализируют одну и ту же скорость-лимитирующую стадию метаболизма триптофана по общему пути, что приводит к голоданию триптофана и образованию катаболитов, совместно известных как кинуренины. Однако значение метаболизма триптофана в патофизиологии яичек до сих пор не изучено.

В данном исследовании оценили *in vivo* роль ИДО/ТДО в экспериментальном аутоиммунном орхите (ЭАО), модели аутоиммунного воспа-

ления яичек и иммунологически нарушенного сперматогенеза. ЭАО индуцировали у взрослых крыс с помощью гомогената яичек и адьювантов. Также были изучены контрольные (С) крысы, которым вводили физиологический раствор и адьюванты, и нормальные необработанные крысы (N). При ЭАО экспрессия мРНК ИДО снижалась в целых семенниках и в изолированных клетках Сертоли. Локализацию ТДО и ИДО и уровень экспрессии в яичке анализировали методом иммунофлуоресценции и иммуноблоттинга. ТДО экспрессируется в гранулемах крыс с ЭАО. Аналогичные уровни белка наблюдались в группах N, С и ЭАО. ИДО был обнаружен в мононуклеарных и эндотелиальных клетках, а снижение экспрессии ИДО было обнаружено в группе ЭАО по сравнению с крысами N и С. Это явление сопровождалось значительным снижением активности ИДО в яичке ЭАО, измеряемой концентрациями триптофана и кинуренина (ВЭЖХ). Наконец, *in vivo* ингибирование ИДО 1-метил-триптофаном увеличивало тяжесть заболевания, демонстрируя снижение регуляции толерантности на основе ИДО при нарушении иммунной регуляции яичек.

ИДО был предложен как предполагаемый механизм в тестикулярной иммунной толерантности.

Хотя не были исследованы механизмы функционирования ИДО, его основными функциями, как известно, являются истощение триптофана и выработка биологически активных катаболитов триптофана, которые служили бы для подавления Т-клеточно-опосредованных иммунных реакций.

Общие результаты подчеркивают, что ИДО является активным ферментом, экспрессируемым соматическими клетками яичек крыс, который ведет себя как молекула иммуносупрессора, способная модулировать воспалительный иммунный ответ на антигены спермы. Данные результаты *in vivo* дают новые доказательства того,

что механизм, основанный на ИДО, участвует в иммунной привилегии яичек.

Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with male infertility and its effect on seminal folate and vitamin B12. M. Raiganj, N. Lakpour, M. Soleimani, B. Johari, M.R. Sadeghi [12].

В данном исследовании образцы спермы и периферической крови были взяты у 254 мужчин с олигоастенотератозооспермией (ОАС) и 77 нормозооспермических мужчин, посещавших клинику бесплодия, с целью определения связи генотипов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и метионинсинтазы редуктазы (MTRR) A66G с мужским бесплодием, а также оценить его влияние на семенные уровни фолиевой кислоты и витамина B12.

Исследование показало, что MTHFR C677T и MTRR A66G не оказывают влияния на концентрацию семенного фолата и витамина B12. SNP MTRR A66G и MTHFR C677T не могут рассматриваться как фактор риска субфертильности мужского фактора.

Заключение

Обзор подтвердил имеющуюся острую необходимость в детальном изучении механизмов иммунологического бесплодия. Сделан акцент на тех направлениях, на которых стоит основывать дальнейшие исследования по изучению данной проблемы.

Бесплодие является одной из острых проблем современного общества, которое имеет различные этиопатогенетические механизмы. Необходимо проведение целенаправленных исследований, изучающих каждый патогенетический механизм в отдельности, поскольку многие механизмы развития бесплодия остаются непонятыми, в связи с чем часто невозможно проведение адекватной диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибишев Х.С., Магомедов Г.А., Рябенченко Н.Н. Участность папилломавирусной инфекции к нарушению мужской фертильности. *Вопросы урологии и андрологии*. 2018;6(3):22-27. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2018-3-22-27>
2. Ибишев Х.С., Рябенченко Н.Н., Магомедов Г.А. Идиопатическое мужское бесплодие и папилломавирусная инфекция. *Вестник урологии*. 2019;7(2):51-58. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-51-58>
3. Marconi M., Weidner W. Site and Risk Factors of Antisperm Antibodies Production in the Male Population. In: Krause W., Naz R. (eds), *Immune Infertility*. Springer, Cham; 2017: 133-147. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40788-3_8
4. Cuppett VA, Sikka SC, Naz RK. Presence of PSA antibodies in seminal plasma of infertile men. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2017;9:258-265. <https://doi.org/10.2741/e800>

REFERENCES

1. Ibishev H. S., Magomedov G. A., Ryabchenko N. N. involvement of papillomavirus infection in male fertility disorders. *Questions of urology and andrology*. 2018;6(3):22-27. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2018-3-22-27>
2. Ibishev H. S., Ryabchenko N. N., Magomedov G. A. Idiopathic male infertility and papillomavirus infection. *Urology herald*. 2019;7(2):51-58. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-51-58>
3. Marconi M., Weidner W. Site and Risk Factors of Antisperm Antibodies Production in the Male Population. In: Krause W., Naz R. (eds), *Immune Infertility*. Springer, Cham; 2017: 133-147. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40788-3_8
4. Cuppett VA, Sikka SC, Naz RK. Presence of PSA antibodies in seminal plasma of infertile men. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2017;9:258-265. <https://doi.org/10.2741/e800>

- Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, Nicolas N, Bhushan S, Michel V, Tung KSK, Schuppe HC, Meinhardt A. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):416-441. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy009>
- Voisin A, Saez F, Drevet JR, Guiton R. The epididymal immune balance: a key to preserving male fertility. *Asian J Androl*. 2019;21(6):531-539. https://doi.org/10.4103/aja.aja_11_19
- Archana SS, Selvaraju S, Binsila BK, Arangasamy A, Krawetz SA. Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. *Molecular Reproductive Development*. 2019;86(11):1486-1504. <https://doi.org/10.1002/mrd.23263>
- Nikolaeva M, Arefieva A, Babayan A, Chagovets V, Kitsilovskaya N, Starodubtseva N, Frankevich V, Kalinina E, Krechetova L, Sukhikh G. Immunoendocrine Markers of Stress in Seminal Plasma at IVF/ICSI Failure: a Preliminary Study. *Reprod Sci*. 2020 Jul 7. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00253-z> Epub ahead of print.
- Wigby S, Suarez SS, Lazzaro BP, Pizzari T, Wolfner MF. Sperm success and immunity. *Curr Top Dev Biol*. 2019;135:287-313. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2019.04.002>
- Murakami N, Kitajima M, Ohyama K, Aibara N, Taniguchi K, Wei M, Kitajima Y, Miura K, Masuzaki H. Comprehensive immune complexome analysis detects disease-specific immune complex antigens in seminal plasma and follicular fluids derived from infertile men and women. *Clin Chim Acta*. 2019;495:545-551. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.05.031>
- Gualdoni GS, Jacobo PV, Sobarzo CM, Pérez CV, Matzkin ME, Höcht C, Frungieri MB, Hill M, Anegon I, Lustig L, Guazzone VA. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in testicular immune-privilege. *Scientific Reports*. 2019;9:15919. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52192-8>
- Raigani M, Lakpour N, Soleimani M, Johari B, Sadeghi MR. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with male infertility and its effect on seminal folate and vitamin B12. *International journal of fertility & sterility*. 2021; (1): -. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.44414>
- Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, Nicolas N, Bhushan S, Michel V, Tung KSK, Schuppe HC, Meinhardt A. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):416-441. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy009>
- Voisin A, Saez F, Drevet JR, Guiton R. The epididymal immune balance: a key to preserving male fertility. *Asian J Androl*. 2019;21(6):531-539. https://doi.org/10.4103/aja.aja_11_19
- Archana SS, Selvaraju S, Binsila BK, Arangasamy A, Krawetz SA. Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. *Molecular Reproductive Development*. 2019;86(11):1486-1504. <https://doi.org/10.1002/mrd.23263>
- Nikolaeva M, Arefieva A, Babayan A, Chagovets V, Kitsilovskaya N, Starodubtseva N, Frankevich V, Kalinina E, Krechetova L, Sukhikh G. Immunoendocrine Markers of Stress in Seminal Plasma at IVF/ICSI Failure: a Preliminary Study. *Reprod Sci*. 2020 Jul 7. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00253-z> Epub ahead of print.
- Wigby S, Suarez SS, Lazzaro BP, Pizzari T, Wolfner MF. Sperm success and immunity. *Curr Top Dev Biol*. 2019;135:287-313. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2019.04.002>
- Murakami N, Kitajima M, Ohyama K, Aibara N, Taniguchi K, Wei M, Kitajima Y, Miura K, Masuzaki H. Comprehensive immune complexome analysis detects disease-specific immune complex antigens in seminal plasma and follicular fluids derived from infertile men and women. *Clin Chim Acta*. 2019;495:545-551. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.05.031>
- Gualdoni GS, Jacobo PV, Sobarzo CM, Pérez CV, Matzkin ME, Höcht C, Frungieri MB, Hill M, Anegon I, Lustig L, Guazzone VA. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in testicular immune-privilege. *Scientific Reports*. 2019;9:15919. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52192-8>
- Raigani M, Lakpour N, Soleimani M, Johari B, Sadeghi MR. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with male infertility and its effect on seminal folate and vitamin B12. *International journal of fertility & sterility*. 2021; (1): -. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.44414>

Сведения об авторах

Халид Сулейманович Ибишев – д.м.н., доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0001-5642-4521
e-mail: ibishev22@mail.ru

Эльдар Акиф оглы Мамедов – ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0001-6954-0716

Гасан Ахмедович Магомедов – врач-уролог, аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0003-4859-5085
e-mail: magomed544@mail.ru

Information about the authors

Khalid S. Ibishev – M.D., Dr.Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0001-5642-4521
e-mail: ibishev22@mail.ru

Eldar A. Mamedov – Resident, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0001-6954-0716
e-mail: eldar_azer@bk.ru

Hasan A. Magomedov – M.D., Urologist; Postgraduate Student, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0003-4859-5085
e-mail: magomed544@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.65-006.6:575.1

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110

ISSN 2308-6424



Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы

Сергей А. Рева, Ника И. Кудинова, Сергей В. Лапин, Сергей Б. Петров

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

В статье представлен анализ литературных источников, описывающих связь между патологическими аллелями некоторых генов и рака предстательной железы, которые могут быть использованы в качестве определения риска развития рака предстательной железы. С этой целью оценивались патологические аллели таких генов, как ген HOXB13 (251G/A, G84E), ген BRCA1 (5382insC, 185delAG, 4153delA, 3819delGTAAG, 3875delGTCT, 300T/G, 2080delA) и BRCA2, ген CHEK2 (1100delC, I157T), ген ELAC2 (Leu217, Thr541, 650T, 1618A), ген CDH1 (160C/A), ген AR (тринуклеотидные повторы CAG), ген VDR (rs1544410, rs10875692, rs7301552, rs7975232, rs731236), гены семейства GST (нулевые аллели GSTM1 и GSTT1, однонуклеотидные замены гена GSTP1 313A/G и 341C/T), а так же гены синдрома Блума. Ряд онкогенов и патологических аллелей имеют доказанную статистическую связь с повышенным риском рака предстательной железы. При этом отмечается взаимосвязь этнической принадлежности и повышенного риска возникновения рака предстательной железы при наличии патологических аллелей таких генов, как ген BRCA1, ген AR, ген VDR и гены семейства GST.

Ключевые слова: рак предстательной железы; генетические исследования; мутации генов

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Сергей А. Рева – написание текста рукописи, редактирование текста рукописи; Ника И. Кудинова – сбор материала, написание текста рукописи; Сергей В. Лапин – редактирование текста рукописи; Сергей Б. Петров – идея, редактирование текста рукописи.

Поступила в редакцию: 10.04.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Ника Игоревна Кудинова; тел.: +7 (952) 243-88-93; e-mail: hamster1@mail.ru

Для цитирования: Рева С.А., Кудинова Н.И., Лапин С.В., Петров С.Б. Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2020;8(3):103-110. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110>

Genetic research as a method for assessing susceptibility to prostate cancer

Sergey A. Reva, Nika I. Kudinova, Sergey V. Lapin, Sergey B. Petrov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg, 6–8 Lev Tolstoy St.

The article presents the analyzes of literature sources describing the relationship between pathological alleles of some genes and prostate cancer, which can be used to determine the risk of developing prostate cancer. Mutations of the genes such as HOXB13 (251G/A, G84E), BRCA1 (5382insC, 185delAG, 4153delA, 3819delGTAAG, 3875delGTCT, 300T/G, 2080delA) and BRCA2, CHEK2 (1100delC, I157T), ELAC2 (Leu217, Thr541, 650T, 1618a), cdh1 gene (160C/a), AR gene (CAG trinucleotide repeats), VDR gene (rs1544410, rs10875692, rs7301552, rs7975232, rs731236), GST family genes (null alleles of GSTM1 and GSTT1, single-nucleotide substitutions of GSTP1 313a/G and 341c/T), as well as Bloom's syndrome genes were studied. We described what mutations have a proven statistical association with an increased risk of prostate cancer. At the same time, the correlation between the patient's ethnicity and an increased risk of prostate cancer, when there are mutations of BRCA1, AR, VDR and GST family genes, is also noted.

Key words: prostate cancer; genetic research; gene-mutations

Disclosure: The study was not sponsored. The authors have declared that no competing interests exist.

Author's contribution: Sergey A. Reva – writing the text of the manuscript, editing the text of the manuscript; Nika I. Kudinova – writing the text of the manuscript; data collection; Sergey V. Lapin – editing the text of the manuscript; Sergey B. Petrov – concept, editing the text of the manuscript.

Received: 10.04.2020. **Accepted:** 14.07.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Nika I. Kudinova; tel.: +7 (952) 243-88-93; e-mail: hamsteri1@mail.ru

For citation: Reva S.A., Kudinova N.I., Lapin S.V., Petrov S.B. Genetic research as a method for assessing susceptibility to prostate cancer. *Urology Herald*. 2020;8(3):103-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110>

Введение

Причиной многих онкологических заболеваний является нарушение регуляции клеточного цикла вследствие нарушения функции регулирующих генов, что приводит к неконтролируемому делению клеток. Изучение данных мутаций может быть полезным при расчёте рисков развития онкологического заболевания, определении степени злокачественности и биологического поведения опухоли, оценке метастатического потенциала, выборе метода лечения и уточнении эффективности терапии.

Считается, что индивидуальный риск развития рака определяется индивидуальной предрасположенностью, которая определяется полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл, воспаление и многие другие ключевые события канцерогенеза и рисков злокачественных опухолей [1].

Известно, что существуют 6 – 14 ключевых изменений в геноме клетки [2], при этом общее число мутаций в опухолевых клетках может составлять тысячи. Ключевые изменения происходят в сигнальных путях клетки. Гены белков сигнальных каскадов являются протоонкогенами. Описано более 100 протоонкогенов, среди них *HER2/neu*, *EGFR*, *VEGFR*, *Bcl-2*, гены семейства *RAS*, *RAF*, *Pi3K* и ряд других. Существуют также антионкогены, или гены супрессоры опухолевого роста, к которым относят более 20 представителей, наиболее известными из которых являются среди них *ER*, *PR*, *Bax*, *P53*, *BRCA1/2* и др.) [2].

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний в мире. В США и некоторых странах Европы по показателям заболеваемости РПЖ вышел на первое место в структуре онкологической патологии у мужчин. Более 50% заболевших обращаются к врачу с уже запущенным заболеванием в Т3 – Т4 стадии и метастазами [3]. В РФ в 2012 году заболеваемость раком простаты составила 93,7 на 100 000, причём почти каждая пятая опухоль была диагностирована на 4 стадии [4].

К 2015 году были выделены основные генетические маркёры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы.

Ген *HOXB13*

Ген *HOXB13* предоставляет собой геном-регулятор транскрипции других генов. Исходя из этого, белок, экспрессированный с последовательностью гена *HOXB13*, является фактором транскрипции. Белок *HOXB13* относится к большой группе транскрипционных факторов, называемых семейством гомеобоксных белков. Он действует как супрессор опухолей, что означает, что он препятствует быстрому и неконтролируемому росту и делению клеток. Члены группы *HOXB* генов экспрессируются в задней части эмбриона, в том числе в развивающейся мочеполовой системе. В ткани предстательной железы человека широко представлены транскрипты гена *HOXB13* [5]. В 2009 году в ходе исследования был сделан вывод, что данный ген играет роль в нормальном развитии предстательной железы за счёт воздействия на ДНК-связывающий домен транскрипции рецепторов андрогена [6].

Было проведено множество исследований по изучению мутации данного гена, например патогенной аллели *251G/A (rs138213197)*, которая чаще всего встречалась у пациентов с ранним началом заболевания и семейным наследованием [7]. Такими же характеристиками обладает патогенная аллель *G84E* гена *HOXB13* [6]. Кроме того, в 2015 году было произведено исследование, где у почти 30% пациентов имелась гиперэкспрессия гена *HOXB13*, что напрямую связано с активностью андрогеновых рецепторов [8]. С.К. Park с соавторами провели исследования, доказывающие связь гиперэкспрессии гена *HOXB13* с более высоким баллом по шкале Глисона, стадией заболевания и возникновением биохимического рецидива [9], что показывает значимость определения гена *HOXB13* в прогнозировании рака простаты.

Ген *BRCA1*

Ген *BRCA1* кодирует белок, который так же является супрессором опухолей. Белок *BRCA1*

участвует в процессах репарации повреждённой ДНК, восстанавливая разрывы ДНК за счёт гомологичной рекомбинации [5]. Участвуя в восстановлении ДНК, белок *BRCA1* играет важную роль в сохранении стабильности генетической информации клетки.

Существует множество мутаций гена *BRCA1*, которые ассоциированы не только с раком простаты, но и с раком молочной железы, раком яичника, раком поджелудочной железы и другими [10]. При постановке диагноза рака простаты у пациентов с мутациями зародышевой линии *BRCA1* обычно выявляются более высокие баллы по шкале Глисона ≥ 8 , T3/T4 стадия заболевания, наличие метастазов и сравнительно раннее начало заболевания [11].

Наиболее частыми патогенными аллелями, встречающимися в российской популяции, являются *5382insC*, *185delAG*, *4153delA*, *3819delGTAAA*, *3875delGTCT*, *300T/G*, *2080delA* [5]. В республике Башкортостан была проведён анализ патогенных аллелей гена *BRCA1*, показавший повышенную частоту носительства мутации *5382insC* среди больных с диагнозом рак предстательной железы [12]. При этом, исследование данной патогенной аллели гена *BRCA1* было проведено в г. Новосибирск, в результате которого ни у одного из пациентов с раком простаты не была обнаружена мутация *5382insC* [13], что, возможно, связано с этническими особенностями пациентов в разных группах: в исследовании, проведённом в республике Башкортостан, оба пациента с наличием патогенной аллели были русскими по этнической принадлежности, а в исследовании, проведённом в г. Новосибирск, этническая принадлежность не была указана.

Ген *BRCA2*

Ген *BRCA2* имеет такие же характеристики, что и ген *BRCA1*, но отмечается, что носительство патогенных аллелей гена *BRCA2* более критично для развития рака простаты, чем носительство патогенных аллелей гена *BRCA1*. Исследование IMPACT показало, что частота выявления рака простаты промежуточного и высокого рисков в этих подгруппах оказалась выше, чем у лиц без носительства патогенных аллелей, причём прогностически неблагоприятные опухоли выявлялись у 2,3% пациентов с патогенными аллелями гена *BRCA1* и у 3,3% пациентов — с патогенными аллелями гена *BRCA2* [14].

Ген *CHEK2*

Ген *CHEK2* кодирует протеинкиназу, которая блокирует деление клетки в фазе G1. Данный

белок тормозит работу CDC25C фосфатазы, в результате чего клетка не вступает в митоз. Протеинкиназа взаимодействует с белком гена *BRCA1*, участвующим в репарации ДНК и стабилизирует белок гена *p53* [5]. Патогенные аллели данного гена ассоциированы с раком щитовидной железы, толстой кишки, молочной железы [15]. Ещё в 2003 X. Dong и et al. определили возможность прямой зависимости между мутациями гена *CHEK2* и раком предстательной железы [16]. В других исследованиях определена прямая зависимость между делецией цитидина в положении 1100 (*1100delC*) и заменой изолейцина на треонин в нуклеotide 157 (*1157T*) и риском развития рака простаты [17].

Ген *ELAC2*

Ген *ELAC2* кодирует рибонуклеазу, которая удаляет 3'-конец из предшественника тРНК. Данный белок взаимодействует с *SMAD2*, который взаимодействует с трансформирующим фактором роста бета (TGF β) и тем самым регулирует рост и деление клеток. Не была подтверждена зависимость носительства аллеля *Leu217* и риска развития рака предстательной железы в исследовании 2001 года S.V. Tavtigian et al. [18]. В 2002 году Nicola J. Camp и Sean V. Tavtigian доказали связь носительства патогенного аллеля *Thr541* гена *ELAC2* отдельно или в сочетании с аллелем *Leu217* и риском развития рака простаты [19]. Но в 2019 году было проведено новое исследование, которое подтвердило наличие высокого риска развития рака простаты у пациентов с аллелем *Leu217*, причём риск выше при носительстве двух аллелей *Leu21*, в сравнении с гетерозиготным вариантом (ОШ = 6,080 и 1,030 соответственно) у жителей республики Камерун [20], что говорит о возможном недостатке исследований данной мутации до этого. Кроме носительства аллелей *Leu217* и *Thr541*, известно, что носительство аллелей гена *ELAC2* 650T и 1618A увеличивает риск развития рака простаты (ОШ = 1,13 и 1,22 соответственно).

Ген *CDH1*

Ген *CDH1* кодирует эпителиальный кадгерин или E-кадгерин, который располагается на мембранах эпителиальных клеток и участвует в адгезии клеток. Кроме этого, E-кадгерин участвует в передаче сигнала в клетках, регулирует рост, созревание клеток и их движение. Нарушение работы E-кадгерина играет роль в метастазировании злокачественной опухоли [5]. Это связано с способностью клеток избегать «anoikis» (один

из путей апоптоза, который возникает в ответ на нарушение адгезии клеток, либо полной потере способности клеток к адгезии) при потере E-кадгерина. Наиболее изучена однонуклеотидная замена — 160C/A, причём наличие аллеля А в гомозиготном или гетерозиготном вариантах повышает риск развития рака простаты в сравнении с гомозиготным генотипом С/С [21, 22].

Ген AR

Ген AR кодирует рецептор к андрогенам. Особенностью данного гена является наличие у него триплетных или тринуклеотидных CAG-повторов нуклеотидов, которое в норме колеблется от 10 до 36. Был проведён метаанализ, доказывающий, что число триплетов CAG менее 20 ассоциировано с более высоким риском развития рака простаты [23]. Так же есть этническая особенность полиморфизма данного гена: афроамериканцы в среднем имеют меньшее число триплетов CAG, что может говорить о более высоком риске развития рака простаты у афроамериканцев [24].

Ген VDR

Ген VDR кодирует рецептор к витамину D. Ещё в 1992 году G.J. Miller et al. в ходе эксперимента с линией клеток LNCaP доказали, что кальцитриол стимулирует дифференцировку клеток простаты [25]. Изучено множество полиморфизмов гена VDR, которые ассоциированы с высоким риском развития рака простаты, например: *rs1544410*, *rs10875692*, *rs7301552*, *rs7975232*, *rs731236* [26–28]. При этом есть и неоднозначные результаты, показывающие, что у афроамериканцев нет зависимости носительства мутации *rs1544410* и высоким риском развития рака простаты [28]. Так же отмечено отсутствие связи замен *rs2228570* (*FokI*) и *rs2238135* гена VDR и риск развития рака простаты в Западно-Сибирском регионе России [29].

Гены семейства GST

Гены семейства GST кодируют глутатион-S-трансферазы различных типов, которые катализируют конъюгирование восстановленного глутатиона с различными гидрофобными соединениями и являются ферментами II фазы детоксикации ксенобиотиков [5]. Полиморфизм данного гена обусловлен наличием или отсутствием делеции, которая приводит к нарушению синтеза белка глутатион-S-трансферазы. При этом ген, в котором имеется делеция, называется «нулевой аллель» [5]. Множество исследований доказывают связь наличия нулевого аллеля и риска

развития рака простаты. Dajun Liu et al. провели систематический обзор и метаанализ и пришли к выводу, что наличие нулевого аллеля *GSTM1* и *GSTT1* достоверно повышает риск развития рака простаты у азиатов, причём наличие «двойного нулевого аллеля» связан с более высоким риском развития рака простаты [30]. В алжирской популяции так же отмечена связь между наличием нулевого аллеля гена *GSTM1* и риском развития рака простаты, но наличие достоверной зависимости между риском развития рака простаты и носительством нулевого аллеля гена *GSTT1* среди алжирской популяции не подтверждено [31]. Полиморфизм гена *GSTP1* связан с наличием двух однонуклеотидных замен — *313A/G* (*I105V*, *rs1695*) и *341C/T* (*A114V*, *rs1138272*) [32]. Обнаружена связь между носительством полиморфизма *341C/T* гена *GSTP1* и риском развития рака, в том числе рака простаты, что может быть связано со снижением детоксикационной активности [33]. Наличие полиморфизма *313A/G* имеет связь с риском рака простаты не у всех этнических групп (у кавказцев данная зависимость имеется, а вот у азиатов и афроамериканцев нет) [34].

Ген синдрома Блума

Так же была изучена возможная связь между мутациями гена синдрома Блума и риска развития рака простаты. Данный ген кодирует RecQ-хеликазу, которая участвует в репарации ДНК и поддержании стабильности генома. Ранее была установлена связь между гетерозиготным носительством мутаций гена Блума и рака молочной железы, но связь между носительством мутаций гена Блума и риском развития рака простаты не обнаружена [35].

Заключение

В данном литературном обзоре освещена лишь часть генетических мутаций, которые ассоциируются с повышенным риском рака простаты. Несомненно, существует наследственная предрасположенность к РПЖ, и эта важная тема, требует ещё большего исследования. Не вызывает сомнения, что возможна популяризация генетического скрининга, особенно в семьях со случаями рака простаты, рака яичников и молочной железы. Так, в 2019 году L. Davenport опубликовал статью «Мужчины с носительством патогенных аллелей гена *BRCA2* должны быть обследованы на наличие рака предстательной железы», в которой доказал как повышенный уровень заболеваемости раком предстательной железы у носителей патогенных аллелей гена *BRCA2*, так

и высокую прогностическую ценность положительного результата биопсии (31% у носителей против 18% среди не носителей) [36]. С другой стороны, данные мутации единичны среди пациентов с раком предстательной железы, а значит, не могут быть использованы как единственный

метод оценки риска развития злокачественных образований простаты. Также важно продолжить исследование связи мутации и этнической принадлежности пациента, и роль данной мутации в развитии рака простаты у представителей разных популяций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Немцова М.В. Применение ДНК- и РНК-маркеров в практической онкологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;9: 27-29.
2. Торопова Н.Е., Закамова Е.В., Тетерина Ю.Ю., Козлов С.В., Тимофеева Н.В., Морoshкина Г.П., Нетелева С.Г., Липатова Е.Н., Трухова Л.В., Фролова Е.В. Молекулярно-генетические исследования в практике онкологической клиники. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;17(2-3):690-696. eLIBRARY ID: 24238979
3. Оспанов Е.А., Адылханов Т.А. Прогностическая значимость Ki-67, P53 у больных раком предстательной железы и их корреляция со стандартными показателями. *Наука и здравоохранение*. 2019;21(4):80-89. eLIBRARY ID: 40615007
4. Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Рак предстательной железы в 21 веке. Обзор литературы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2017;6(30):111-118. eLIBRARY ID: 32470973
5. Канаева М.Д., Воробцова И.Е. Генетические маркеры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2015;11(3):16-23. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-16-23>
6. Norris JD, Chang C-Y, Wittmann BM, Stein R, Cui H, Fan D, Joseph JD, McDonnell DP. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Mol Cell*. 2009;36(3):405-16. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>
7. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WD, Cooney KA. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N. Engl J Med*. 2012;366(2):141-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110000>
8. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsourlakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget*. 2015;6(14):12822-34. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3431>
9. Park CK, Shin SJ, Cho YA, Joo JW, Cho NH. HoxB13 expression in ductal type adenocarcinoma of prostate: clinicopathologic characteristics and its utility as potential diagnostic marker. *Sci Rep*. 2019;9(1):20205. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56657-8>
10. Иванцов А.О., Насыров Р.А., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3s1):90-95. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-90-95>
11. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins

REFERENCES

1. Nemcova M.V. Primenenie DNK- i RNK-markerov v prakticheskoj onkologii. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;9: 27-29. (In Russ.)
2. Toropova N.E., Zakamova E.V., Teterina Yu., Kozlov S., Timofeeva N., Moroshkina G., Neteleva S., Lipatova E., Trukhova L., Frolova E. Molecular and genetic research in practice of oncology clinic. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. 2015;17(2-3):690-696. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24238979
3. Ospanov E.A., Adylkhanov T.A. Prognostic significance of Ki-67, P53 in patients with prostate cancer and their correlation with standart indicators. *Science & Healthcare*. 2019;21(4):80-89 (In Russ.). eLIBRARY ID: 40615007
4. Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Prostate cancer in the 21st century: a literature review. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»*. 2017;6(30):111-118. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32470973
5. Kanaeva M.D., Orobtsova I.E. Genetic predisposition markers for prostate cancer. *Cancer Urology*. 2015;11(3):16-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-16-23>
6. Norris JD, Chang C-Y, Wittmann BM, Stein R, Cui H, Fan D, Joseph JD, McDonnell DP. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Mol Cell*. 2009;36(3):405-16. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>
7. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WD, Cooney KA. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N. Engl J Med*. 2012;366(2):141-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110000>
8. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsourlakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget*. 2015;6(14):12822-34. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3431>
9. Park CK, Shin SJ, Cho YA, Joo JW, Cho NH. HoxB13 expression in ductal type adenocarcinoma of prostate: clinicopathologic characteristics and its utility as potential diagnostic marker. *Sci Rep*. 2019;9(1):20205. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56657-8>
10. Ivancov A.O., Nasyrov R.A., Imyanitov E.N., Sokolenko A.P. Morfologicheskie osobennosti BRCA1-associirovannyh opuholej. *Zlokachestvennye opuholi*. 2018;8(3s1):90-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-90-95>
11. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason

- H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>
12. Мустафин А.Т., Султанов И.М., Галимзянов В.З., Андреева Д.М., Хуснутдинова Э.К., Ногманова В.А. Анализ частоты встречаемости мутации 5382INSC в гене BRCA1 у пациентов с раком предстательной железы и здоровых мужчин, проживающих на территории республике Башкортостан. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(2):183-185. eLIBRARY ID: 20170260
 13. Оськина Н.А., Боярских У.А., Ганов Д.И., Петрова В.Д., Лазарев А.Ф., Филипенко М.Л. Генетические исследования у пациентов с раком простаты. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;2:151. eLIBRARY ID: 12919057
 14. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, Stadler Z, Fine SW, Reuter V, Zelefsky M, Morris MJ, Scher HI, Klein RJ, Norton L, Eastham JA, Scardino PT, Robson ME, Offit K. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2115-21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2871>
 15. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, Hollestelle A, Houben M, Crepin E, van Veghel-Plandsoen M, Elstrodt F, van Duijn C, Bartels C, Meijers C, Schutte M, McGuffog L, Thompson D, Easton D, Sodha N, Seal S, Barfoot R, Mangion J, Chang-Claude J, Eccles D, Eeles R, Evans DG, Houlston R, Murday V, Narod S, Peretz T, Peto J, Phelan C, Zhang HX, Szabo C, Devilee P, Goldgar D, Futreal PA, Nathanson KL, Weber B, Rahman N, Stratton MR, CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. 2002;31(1):55-59. <https://doi.org/10.1038/ng879>
 16. Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, McDonnell SK, Qian C, Marks AF, Slager SL, Peterson BJ, Smith DI, Cheville JC, Blute ML, Jacobsen SJ, Schaid DJ, Tindall DJ, Thibodeau SN, Liu W. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):270-280. <https://doi.org/10.1086/346094>
 17. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*. 2018;124(15):3105-3117. <https://doi.org/10.1002/cncr.31316>
 18. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, Camp NJ, Carillo AR, Chen Y, Dayananth P, Desrochers M, Dumont M, Farnham JM, Frank D, Frye C, Ghaffari S, Gupte JS, Hu R, Iliev D, Janecki T, Kort EN, Laity KE, Leavitt A, Leblanc G, McArthur-Morrison J, Pederson A, Penn B, Peterson KT, Reid JE, Richards S, Schroeder M, Smith R, Snyder SC, Swedlund B, Swensen J, Thomas A, Tranchant M, Woodland AM, Labrie F, Skolnick MH, Neuhausen S, Rommens J, Cannon-Albright LA. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet*. 2001;27(2):172-80. <https://doi.org/10.1038/84808>
 19. Camp NJ, Tavtigian SV. Meta-Analysis of Associations of the Ser217Leu and Ala541Thr Variants in ELAC2 (HPC2) and Prostate Cancer. *Am J Hum Genet*. 2002;71(6):1475-1478. <https://doi.org/10.1086/344516>
 20. Djomkam ALZ, Beyeme Sala T, Baari Membba C. Prevalence of the Ser217Leu Variant of the ELAC2 Gene and Its Association with Prostate Cancer in Population of the Littoral Region of Cameroon. *Prostate Cancer*. 2019 Jun 19;2019:5974928. <https://doi.org/10.1155/2019/5974928>
 21. Cattaneo F, Venesio T, Molatore S, Russo A, Fiocca R, Frattini M, Scovassi AI, Ottini L, Bertario L, Ranzani GN. Functional analysis and case-control study of-160C/A polymorphism in the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research*. 2006;26: 4627-32. PMID: 17201188
 - J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>
 12. Pavlov V.N., Gilyazova I.R., Safullin R.I., Mustafin A.T., Sultanov I.M., Galimzyanov V.Z., Andreeva D.M., Khunutdinova E.K., Nogmanova V.A. Analysis of 5382INSC mutation in brca1 gene incidence in patients with prostate cancer and in healthy men living in the Republic of Bashkortostan. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2013;8(2):183-185. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20170260
 13. Os'kina N.A., Boyarskih U.A., Ganov D.I., Petrov VD, Latsarev AF, Filipenko ML. Geneticheskie issledovaniya u pacientov s rakom prostaty. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009;2:151. (In Russ.) eLIBRARY ID: 12919057
 14. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, Stadler Z, Fine SW, Reuter V, Zelefsky M, Morris MJ, Scher HI, Klein RJ, Norton L, Eastham JA, Scardino PT, Robson ME, Offit K. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2115-21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2871>
 15. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, Hollestelle A, Houben M, Crepin E, van Veghel-Plandsoen M, Elstrodt F, van Duijn C, Bartels C, Meijers C, Schutte M, McGuffog L, Thompson D, Easton D, Sodha N, Seal S, Barfoot R, Mangion J, Chang-Claude J, Eccles D, Eeles R, Evans DG, Houlston R, Murday V, Narod S, Peretz T, Peto J, Phelan C, Zhang HX, Szabo C, Devilee P, Goldgar D, Futreal PA, Nathanson KL, Weber B, Rahman N, Stratton MR, CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. 2002;31(1):55-59. <https://doi.org/10.1038/ng879>
 16. Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, McDonnell SK, Qian C, Marks AF, Slager SL, Peterson BJ, Smith DI, Cheville JC, Blute ML, Jacobsen SJ, Schaid DJ, Tindall DJ, Thibodeau SN, Liu W. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):270-280. <https://doi.org/10.1086/346094>
 17. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*. 2018;124(15):3105-3117. <https://doi.org/10.1002/cncr.31316>
 18. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, Camp NJ, Carillo AR, Chen Y, Dayananth P, Desrochers M, Dumont M, Farnham JM, Frank D, Frye C, Ghaffari S, Gupte JS, Hu R, Iliev D, Janecki T, Kort EN, Laity KE, Leavitt A, Leblanc G, McArthur-Morrison J, Pederson A, Penn B, Peterson KT, Reid JE, Richards S, Schroeder M, Smith R, Snyder SC, Swedlund B, Swensen J, Thomas A, Tranchant M, Woodland AM, Labrie F, Skolnick MH, Neuhausen S, Rommens J, Cannon-Albright LA. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet*. 2001;27(2):172-80. <https://doi.org/10.1038/84808>
 19. Camp NJ, Tavtigian SV. Meta-Analysis of Associations of the Ser217Leu and Ala541Thr Variants in ELAC2 (HPC2) and Prostate Cancer. *Am J Hum Genet*. 2002;71(6):1475-1478. <https://doi.org/10.1086/344516>
 20. Djomkam ALZ, Beyeme Sala T, Baari Membba C. Prevalence of the Ser217Leu Variant of the ELAC2 Gene and Its Association with Prostate Cancer in Population of the Littoral Region of Cameroon. *Prostate Cancer*. 2019 Jun 19;2019:5974928. <https://doi.org/10.1155/2019/5974928>
 21. Cattaneo F, Venesio T, Molatore S, Russo A, Fiocca R, Frattini M, Scovassi AI, Ottini L, Bertario L, Ranzani GN. Functional analysis and case-control study of-160C/A polymorphism in the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research*. 2006;26: 4627-32. PMID: 17201188

- the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research*. 2006;26: 4627-32. PMID: 17201188
22. Hasnain I, Sharmin A, Hossain MA, Bellah SF, Rahman MM, Kadir MS, Sultana S, Mazid MA, Rahman MM. Genetic Polymorphisms in CDH1 and Exo1 Genes Elevate the Prostate Cancer Risk in Bangladeshi Population. *Tumour Biol*. 2019;41(3):1010428319830837. <https://doi.org/10.1177/1010428319830837>
 23. Qin Z, Li X, Han P, Zheng Y, Liu H, Tang J, Yang C, Zhang J, Wang K, Qi X, Tang M, Wang W, Zhang W. Association Between Polymorphic CAG Repeat Lengths in the Androgen Receptor Gene and Susceptibility to Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7258. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007258>
 24. Coetzee GA, Ross RK. Re: Prostate cancer and the androgen receptor. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jun 1;86(11):872-3. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.11.872>
 25. Miller GJ, Stapleton GE, Ferrara JA, Lucia MS, Pfister S, Hedlund TE, Upadhy P. The human prostatic carcinoma cell line LNCaP expresses biologically active, specific receptors for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res*. 1992;52(3):515-20. PMID: 1370648
 26. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, Nimptsch K, Hollis BW, Dupre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. Vitamin d-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):690-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs189>
 27. Daremipouran MR, Beyene D, Apprey V., Naab TJ, Kassim OO, Copeland Jr RL, Kanaan YM. The Association of a Novel Identified VDR SNP With Prostate Cancer in African American Men. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(4):245-255. <https://doi.org/10.21873/cgp.20129>
 28. Liu S, Cai H, Cheng W, Zhang H, Pan Z, Wang D. Association of VDR Polymorphisms (Taq I and Bsm I) With Prostate Cancer: A New Meta-Analysis. *J Int Med Res*. 2017;45(1):3-10. <https://doi.org/10.1177/0300060516668939>
 29. Оськина Н.А., Боярских У.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Тоначева О.Г., Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л. Исследование влияния полиморфных замен в гене рецептора витамина D на риск развития рака предстательной железы в Западно-Сибирском регионе РФ. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012;10(3):67-70. eLIBRARY ID: 18884831
 30. Liu D, Liu Y, Ran L, Shang H, Li D. GSTT1 and GSTM1 Polymorphisms and Prostate Cancer Risk in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(5):2539-44. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0778-z>
 31. Benabdelkrim M, Djeflal O, Berredjem H. GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Susceptibility to Prostate Cancer: A Case-Control Study of the Algerian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(10):2853-2858. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.10.2853>
 32. Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a metaanalysis of 57 studies. *PLoS One*. 2012;7(11):e50587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050587>
 33. Huang S, Wu F, Luo M, Ma L, Gao K, Li J, Wu W, Huang S, Yang Q, Liu K, Zhao Y, Li L. The glutathione S-transferase P1 341C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 28 case-control studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056722>
 34. Yu Z, Li Z, Cai B, Wang Z, Gan W, Chen H, Li H, Zhang P, Li H. Association Between the GSTP1 Ile105Val Polymorphism and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-
 22. Hasnain I, Sharmin A, Hossain MA, Bellah SF, Rahman MM, Kadir MS, Sultana S, Mazid MA, Rahman MM. Genetic Polymorphisms in CDH1 and Exo1 Genes Elevate the Prostate Cancer Risk in Bangladeshi Population. *Tumour Biol*. 2019;41(3):1010428319830837. <https://doi.org/10.1177/1010428319830837>
 23. Qin Z, Li X, Han P, Zheng Y, Liu H, Tang J, Yang C, Zhang J, Wang K, Qi X, Tang M, Wang W, Zhang W. Association Between Polymorphic CAG Repeat Lengths in the Androgen Receptor Gene and Susceptibility to Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7258. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007258>
 24. Coetzee GA, Ross RK. Re: Prostate cancer and the androgen receptor. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jun 1;86(11):872-3. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.11.872>
 25. Miller GJ, Stapleton GE, Ferrara JA, Lucia MS, Pfister S, Hedlund TE, Upadhy P. The human prostatic carcinoma cell line LNCaP expresses biologically active, specific receptors for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res*. 1992;52(3):515-20. PMID: 1370648
 26. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, Nimptsch K, Hollis BW, Dupre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. Vitamin d-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):690-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs189>
 27. Daremipouran MR, Beyene D, Apprey V., Naab TJ, Kassim OO, Copeland Jr RL, Kanaan YM. The Association of a Novel Identified VDR SNP With Prostate Cancer in African American Men. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(4):245-255. <https://doi.org/10.21873/cgp.20129>
 28. Liu S, Cai H, Cheng W, Zhang H, Pan Z, Wang D. Association of VDR Polymorphisms (Taq I and Bsm I) With Prostate Cancer: A New Meta-Analysis. *J Int Med Res*. 2017;45(1):3-10. <https://doi.org/10.1177/0300060516668939>
 29. Oskina N.A., Boyarskikh U.A., Lazarev A.F., Petrova V.D., Ganov D.I., Tonacheva O.G., Lifshits G.I., Filipenko M.L. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of prostate cancer in the West Siberia. *Russian Biotherapeutic journal*. 2012;10(3):67-70. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18884831
 30. Liu D, Liu Y, Ran L, Shang H, Li D. GSTT1 and GSTM1 Polymorphisms and Prostate Cancer Risk in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(5):2539-44. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0778-z>
 31. Benabdelkrim M, Djeflal O, Berredjem H. GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Susceptibility to Prostate Cancer: A Case-Control Study of the Algerian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(10):2853-2858. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.10.2853>
 32. Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a metaanalysis of 57 studies. *PLoS One*. 2012;7(11):e50587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050587>
 33. Huang S, Wu F, Luo M, Ma L, Gao K, Li J, Wu W, Huang S, Yang Q, Liu K, Zhao Y, Li L. The glutathione S-transferase P1 341C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 28 case-control studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056722>
 34. Yu Z, Li Z, Cai B, Wang Z, Gan W, Chen H, Li H, Zhang P, Li H. Association Between the GSTP1 Ile105Val Polymorphism and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *Tumour Biol.* 2013;34(3):1855-63. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0727-x>
35. Кунсбаева Г.Б., Гилязова И.Р., Янкина М.А., Климентова Е.А., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Поиск мутаций в гене синдрома Блума (BLM) у пациентов с раком предстательной железы. *Медицинская генетика.* 2016;15(5):7-9. <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-7-9>
36. Davenport L. Men With BRCA2 Should Be Screened for Prostate Cancer. *National Cancer Research Institute (NCRI) 2019 Cancer Conference*; 2019.
- Medical Genetics. 2016;15(5):7-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-7-9>
36. Davenport L. Men With BRCA2 Should Be Screened for Prostate Cancer. *National Cancer Research Institute (NCRI) 2019 Cancer Conference*; 2019.

Сведения об авторах

Сергей Александрович Рева – к.м.н.; заведующий отделением онкоурологии и андрологии НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0001-5183-5153
e-mail: sgreva79@mail.ru

Ника Игоревна Кудинова – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0001-8478-6650
e-mail: hamster1@mail.ru

Сергей Владимирович Лапин – к.м.н.; заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0002-4998-3699
e-mail: svlapin@mail.ru

Сергей Борисович Петров – д.м.н., профессор; руководитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0003-3460-3427
e-mail: petrov-uro@yandex.ru

Information about the authors

Sergey A. Reva – M.D., Cand.Sc.(M); Head, Oncological Urology and Andrology Division, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0001-5183-5153
e-mail: sgreva79@mail.ru

Nika I. Kudinova – Student, Faculty of the General Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0001-8478-6650
e-mail: hamster1@mail.ru

Sergey V. Lapin – M.D., Cand.Sc.(M); Head, Laboratory of the Autoimmune Disease Diagnostics, Scientific Medical Center for Molecular Medicine in Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0002-4998-3699
e-mail: svlapin@mail.ru

Sergey B. Petrov – M.D., Dr.Sc.(M); Full Prof.; Head, Research Center of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0003-3460-3427
e-mail: petrov-uro@yandex.ru

© Authors collaboration, 2020

UDC 616.65-006.6:575.1

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110

ISSN 2308-6424



Genetic research as a method for assessing susceptibility to prostate cancer

Sergey A. Reva, Nika I. Kudinova, Sergey V. Lapin, Sergey B. Petrov

*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg, 6–8 Lev Tolstoy St.*

The article presents the analyzes of literature sources describing the relationship between pathological alleles of some genes and prostate cancer, which can be used to determine the risk of developing prostate cancer. Mutations of the genes such as HOXB13 (251G/A, G84E), BRCA1 (5382insC, 185delAG, 4153delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T/G, 2080delA) and BRCA2, CHEK2 (1100delC, I157T), ELAC2 (Leu217, Thr541, 650T, 1618a), cdh1 gene (160C/a), AR gene (CAG trinucleotide repeats), VDR gene (rs1544410, rs10875692, rs7301552, rs7975232, rs731236), GST family genes (null alleles of GSTM1 and GSTT1, single-nucleotide substitutions of GSTP1 313a/G and 341c/T), as well as Bloom's syndrome genes were studied. We described what mutations have a proven statistical association with an increased risk of prostate cancer. At the same time, the correlation between the patient's ethnicity and an increased risk of prostate cancer, when there are mutations of BRCA1, AR, VDR and GST family genes, is also noted.

Key words: prostate cancer; genetic research; gene-mutations

Disclosure: The study was not sponsored. The authors have declared that no competing interests exist.

Author's contribution: Sergey A. Reva – writing the text of the manuscript, editing the text of the manuscript; Nika I. Kudinova – writing the text of the manuscript; data collection; Sergey V. Lapin – editing the text of the manuscript; Sergey B. Petrov – concept, editing the text of the manuscript.

Received: 10.04.2020. **Accepted:** 14.07.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Nika I. Kudinova; tel.: +7 (952) 243-88-93; e-mail: hamsteri1@mail.ru

For citation: Reva S.A., Kudinova N.I., Lapin S.V., Petrov S.B. Genetic research as a method for assessing susceptibility to prostate cancer. *Urology Herald*. 2020;8(3):103-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110>

Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы

Сергей А. Рева, Ника И. Кудинова, Сергей В. Лапин, Сергей Б. Петров

*ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8*

В статье представлен анализы литературных источников, описывающих связь между патологическими аллелями некоторых генов и рака предстательной железы, которые, могут быть использованы в качестве определения риска развития рака предстательной железы. С этой целью оценивались патологические аллели таких генов, как ген HOXB13 (251G/A, G84E), ген BRCA1 (5382insC, 185delAG, 4153delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T/G, 2080delA) и BRCA2, ген CHEK2 (1100delC, I157T), ген ELAC2 (Leu217, Thr541, 650T, 1618A), ген CDH1 (160C/A), ген AR (тринуклеотидные повторы CAG), ген VDR (rs1544410, rs10875692, rs7301552, rs7975232, rs731236), гены семейства GST (нулевые аллели GSTM1 и GSTT1, однонуклеотидные замены гена GSTP1 313a/G и 341c/T), а также гены синдрома Блума. Ряд онкогенов и патологических аллелей имеют доказанную статистическую связь с повышенным риском рака предстательной железы. При этом отмечается взаимосвязь этнической принадлежности и повышенного риска возникновения рака предстательной железы при наличии патологических аллелей таких генов, как ген BRCA1, ген AR, ген VDR и гены семейства GST.

Ключевые слова: рак предстательной железы; генетические исследования; мутации генов

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Сергей А. Рева – написание текста рукописи, редактирование текста рукописи; Ника И. Кудинова – сбор материала, написание текста рукописи; Сергей В. Лапин – редактирование текста рукописи; Сергей Б. Петров – идея, редактирование текста рукописи.

Поступила в редакцию: 10.04.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Ника Игоревна Кудинова; тел.: +7 (952) 243-88-93; e-mail: hamsteri1@mail.ru

Для цитирования: Рева С.А., Кудинова Н.И., Лапин С.В., Петров С.Б. Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2020;8(3):103-110. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110>

Introduction

Many oncological diseases are caused by dysregulation of the cell cycle due to dysfunction of regulator genes, which leads to uncontrolled cell division. The study of these mutations can be useful for calculating the risks of cancer pathogenic pathways, determining the degree of malignancy and tumour biological behaviour, assessing the metastatic potential, choosing a treatment method, and clarifying the effectiveness of therapy.

It is believed that the individual risk of carcinogenesis is determined by the individual susceptibility, which, in its turn, is determined by gene polymorphism that regulates the carcinogenic substance metabolism, cell cycle, inflammation, and many other key events of carcinogenesis and the risks of malignant tumours [1].

It is known that there are 6 – 14 key changes in the cell genome [2], while there may be thousands of tumour cell mutations. The key changes occur in signalling cellular pathways. Protein genes of signalling cascades are protooncogenes. More than 100 protooncogenes have been described, including *HER2/neu*, *EGFR*, *VEGFR*, *Bcl-2*, genes of the *RAS*, *RAF*, *Pi3K* family, and many others. There are also anti-oncogenes, or tumour suppressor genes, which include more than 20 representatives, the most famous of which are *ER*, *PR*, *Bax*, *P53*, *BRCA1/2*, etc.) [2].

Prostate cancer (PCa) is currently one of the most common cancers in the world. PCa is the most widespread one in the structure of oncological pathology in men in the USA and some European countries. More than 50% of patients visit a doctor having an already advanced disease in the T3 – T4 stage with metastases [3]. In the Russian Federation, the incidence of PCa was 93.7 per 100 000 in 2012, and almost every fifth tumour was diagnosed at stage 4 [4].

By 2015, the main genetic markers of PCa susceptibility were identified.

The *HOXB13* gene

The *HOXB13* gene is a regulator gene for other gene transcription. This being the case, the protein expressed with the *HOXB13* gene sequence is a transcription factor. The *HOXB13* protein belongs to a large group of transcription factors called the homeobox protein family. It acts as a tumour suppressor, which means that it interferes with rapid and uncontrolled cell growth and division. Members of the *HOXB* gene group are expressed in the posterior part of an embryo including the developing genitourinary system. The *HOXB13* gene transcripts are widely represented in the human prostate tissue [5]. In 2009, the study concluded that this gene plays a role in the normal development of the prostate gland by affecting the DNA-binding transcription domain of androgen receptors [6].

Many studies have been carried out to investigate the mutation of this gene, for example, *251G/A (rs138213197)* pathogenic allele, which was most often found in patients with early onset of the disease and hereditary background [7]. *G84E* pathogenic allele of the *HOXB13* gene possesses the same characteristics [6]. Also, in 2015, a study was conducted where almost 30% of patients had overexpression of the *HOXB13* gene, which is directly related to the activity of androgen receptors [8]. C.K. Park et al. conducted studies proving the relationship between overexpression of the *HOXB13* gene with a higher Gleason score, disease stage and biochemical relapse occurrence [9], which demonstrates the significance of the *HOXB13* gene determination in predicting PCa.

The *BRCA1* gene

The *BRCA1* gene encodes a protein that is also a tumour suppressor. The *BRCA1* protein is involved in the repair of damaged DNA, restoring DNA breaks through homologous recombination [5]. The *BRCA1* protein plays an important role in maintaining the stability of the cell's genetic information by participating in DNA repair synthesis.

There are many mutations in the *BRCA1* gene that are associated not only with PCa, but also with breast cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and other kinds of it [10]. Patients have *BRCA1* germline mutations in PCa diagnostics usually have higher Gleason scores ≥ 8 , T3/T4 stage of the disease, metastases availability, and a relatively early onset of the disease [11].

The most frequent pathogenic alleles found in the Russian population are *5382insC*, *185delAG*, *4153delA*, *3819delGTAAA*, *3875delGTCT*, *300T/G*, *2080delA* [5]. In the Republic of Bashkortostan, an analysis of pathogenic alleles of the *BRCA1* gene was carried out, which showed an increased frequency of *5382insC* mutation carriage among patients diagnosed with PCa [12]. At the same time, the study of this pathogenic allele of the *BRCA1* gene was carried out in Novosibirsk, as a result of which the *5382insC* mutation was not found in any of the patients with PCa [13], which may be due to the ethnic characteristics of patients in different groups. In the study conducted in the Republic of Bashkortostan, both patients with the pathogenic allele were ethnic Russians, and in the study conducted in Novosibirsk, ethnicity was not indicated.

The *BRCA2* gene

The *BRCA2* gene has the same characteristics as the *BRCA1* gene but it is noted that the carriage of pathogenic alleles of the *BRCA2* gene is more critical for the prostate carcinogenesis than the carriage of pathogenic alleles of the *BRCA1* gene. The IMPACT study demonstrated that the frequency of detecting PCa of intermediate and high risk in these subgroups was higher than in individuals without the pathogenic alleles carriage. Herewith, prognostically unfavourable tumours were detected in 2.3% of patients with pathogenic alleles of the *BRCA1* gene and 3.3% of patients with pathogenic alleles of the *BRCA2* gene [14].

The *CHEK2* gene

The *CHEK2* gene encodes a protein kinase that blocks cell division in G1 phase. This protein inhibits the work of *CDC25C* phosphatase, as a result of which the cell does not enter mitosis. Protein kinase interacts with the *BRCA1* gene protein involved in DNA repair synthesis and stabilizes the *p53* gene protein [5]. Pathogenic alleles of this gene are associated with the thyroid, colon, and breast cancers [15]. Back in 2003, X. Dong et al.

determined the possibility of a direct relationship between *CHEK2* gene mutations and PCa [16]. Other studies have identified a direct relationship between cytidine deletion at *1100 (1100delC)* position and the replacement of isoleucine for threonine at *157 (1157T)* nucleotide and the risk of prostate carcinogenesis [17].

The *ELAC2* gene

The *ELAC2* gene encodes a ribonuclease that removes the 3'-end from the *tRNA* precursor. This protein interacts with *SMAD2*, which interacts with transforming growth factor-beta (*TGF β*) and thereby regulates cell growth and division. S.V. Tavtigian et al. [18] did not confirm the relationship between the carriage of the *Leu217* allele and the risk of prostate carcinogenesis in a 2001 study. In 2002, Nicola J. Camp and Sean V. Tavtigian proved the relationship between the carriage of the pathogenic *Thr541* allele of the *ELAC2* gene separately or in combination with the *Leu217* allele and the risk of prostate carcinogenesis [19]. At the same time, a new study was conducted in 2019, which confirmed a high-risk availability of PCa in patients with the *Leu217* allele. It was established the risk is higher with the carriage of two *Leu21* alleles in comparison with the heterozygous variant (OR = 6.080 and 1.030, respectively) in residents of the Republic of Cameroon [20], which indicates a possible lack of studies of this mutation before. Also, concerning the carriage of the *Leu217* and *Thr541* alleles, it is known that the carriage of the *650T* and *1618A* alleles of the *ELAC2* gene increases the risk of prostate carcinogenesis [(OR = 1.13 and 1.22, respectively).

The *CDH1* gene

The *CDH1* gene encodes epithelial cadherin or E-cadherin, which is located on the epithelial cell membranes and is involved in cell adhesion. Also, E-cadherin is involved in signal transduction in the cells, regulates cell growth, maturation and movement. E-cadherin dysfunction plays a role in malignant tumour metastasis [5]. This is due to the ability of cells to avoid "anoikis" (one of the apoptosis pathways that occurs in response to impaired cell adhesion, or a complete loss of the ability of cells to adhere) with the loss of E-cadherin. The most studied single nucleotide substitution is *160C/A* and the availability of A allele in homozygous or heterozygous variants increases the risk of developing PCa in comparison with the homozygous C/C genotype [21, 22].

The AR gene

The AR gene encodes a receptor against androgen. A feature of this gene is the availability of triplet or trinucleotide CAG nucleotide repeats, which normally ranges from 10 to 36. A meta-analysis was carried out, proving that the number of CAG triplets less than 20 is associated with a higher risk of PCa [23]. There is also an ethnic feature of this gene polymorphism: African Americans, on average, have a smaller number of CAG triplets, which may indicate a higher risk of developing PCa in African Americans [24].

The VDR gene

The VDR gene encodes a receptor against vitamin D. Back in 1992, G.J. Miller et al. in an experiment with the LNCaP cell line proved that calcitriol stimulates the differentiation of prostate cells [25]. Many polymorphisms of the VDR gene have been studied, which are associated with a high risk of developing PCa, for example, *rs1544410*, *rs10875692*, *rs7301552*, *rs7975232*, *rs731236* [26, 27, 28]. At the same time, ambiguous results are showing that African Americans do not have a relationship between the carriage of the *rs1544410* mutation and a high risk of developing PCa [28]. The absence of relationships between the *rs2228570* (*FokI*) and *rs2238135* substitutions in the VDR gene and the risk of developing PCa in the West Siberian region of Russia were also noted [29].

The GST family genes

The GST family genes encode various types of glutathione-S-transferases that catalyze the conjugation of reduced glutathione with various hydrophobic compounds and are phase II enzymes for xenobiotic detoxification [5]. The polymorphism of this gene is due to the availability or absence of a deletion, which leads to a violation of the synthesis of the glutathione-S-transferase protein. In this case, the gene in which there is a deletion is referred to as the "null allele" [5]. Numerous studies have shown a link between the availability of a null allele and the risk of developing PCa. Dajun Liu et al. conducted a systematic review and meta-analysis and concluded that the availability of the *GSTM1* null allele and *GSTT1* significantly increased the risk of PCa in Asians, with the availability of a "double null allele" associated with a higher risk of developing PCa [30]. In the Algerian population, an association between the availability of the *GSTM1* gene null allele and the

risk of developing PCa was also noted. However, the availability of a significant relationship between the risk of developing PCa and the carriage of the *GSTM1* gene null allele among the Algerian population has not been confirmed. [31]. The *GSTP1* gene polymorphism is associated with the availability of two single nucleotide substitutions, *313A/G* (*I105V*, *rs1695*) and *341C/T* (*A114V*, *rs1138272*) [32]. An association was found between the carriage of the *GSTP1* gene *341C/T* polymorphism and the risk of developing cancer, including PCa, which may be associated with a decrease in detoxification activity [33]. The availability of *313A/G* polymorphism is associated with the risk of PCa, not in all ethnic groups (Caucasians have this relationship, but Asians and African Americans do not) [34].

The Bloom syndrome gene

The possible connection between mutations in the Bloom syndrome gene and the risk of developing PCa was also studied. This gene encodes RecQ helicase, which is involved in DNA repair synthesis and maintaining genome stability. Previously, an association was established between heterozygous carriage of the Bloom gene mutations and breast cancer, but the link was not found between the carriage of the Bloom gene mutations and the risk of prostate carcinogenesis [35].

Conclusion

This literature review highlights only a subset of the genetic mutations associated with an increased risk of PCa. Undoubtedly, there is a hereditary susceptibility to PCa, and this important issue requires even more research. There is no doubt that the popularization of genetic screening is possible, especially in families with cases of PCa, ovarian cancer and breast cancer. So, L. Davenport published an article "Men with the *BRCA2* gene pathogenic alleles carriage should be examined for PCa" in 2019, in which he proved both an increased incidence of PCa in carriers of the *BRCA2* gene pathogenic alleles and a high prognostic value of the positive biopsy result (31% among carriers versus 18% among non-carriers) [36]. On the other hand, these mutations are rare among patients with PCa, which means they cannot be used as the only method for assessing the risk of prostate malignant tumour growth. It is also important to continue research on the relationship between the mutation and the ethnicity of the patient, and the role of this mutation in the prostate carcinogenesis in different populations.

REFERENCES

1. Nemcova M.V. Primenenie DNK- i RNK-markerov v prakticheskoj onkologii. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;9: 27-29. (In Russ.)
2. Toropova N.E., Zakamova E.V., Teterina Yu., Kozlov S., Timofeeva N., Moroshkina G., Neteleva S., Lipatova E., Trukhova L., Frolova E. Molecular and genetic research in practice of oncology clinic. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. 2015;17(2-3):690-696. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24238979
3. Ospanov E.A., Adylkhanov T.A. Prognostic significance of Ki-67, P53 in patiens with prostate cancerand their correlation with standart indicators. *Science & Healthcare*. 2019;21(4):80-89 (In Russ.). eLIBRARY ID: 40615007
4. Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Prostate cancer in the 21st century: a literature review. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»*. 2017;6(30):111-118. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32470973
5. Kanaeva M.D., Orobtsova I.E. Genetic predisposition markers for prostate cancer. *Cancer Urology*. 2015;11(3):16-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-16-23>
6. Norris JD, Chang C-Y, Wittmann BM, Stein R, Cui H, Fan D, Joseph JD, McDonnell DP. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Molec Cell*. 2009;36(3):405-16. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>
7. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WD, Cooney KA. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N. Engl J Med*. 2012;366(2):141-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110000>
8. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsourlakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget*. 2015;6(14):12822-34. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3431>
9. Park CK, Shin SJ, Cho YA, Joo JW, Cho NH. HoxB13 expression in ductal type adenocarcinoma of prostate: clinicopathologic characteristics and its utility as potential diagnostic marker. *Sci Rep*. 2019;9(1):20205. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56657-8>
10. Ivancov A.O., Nasyrov R.A., Imyanitov E.N., Sokolenko A.P. Morfologicheskie osobennosti BRCA1-associirovannyh opuholej. *Zlokachestvennye opuholi*. 2018;8(3s1):90-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-90-95>
11. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>
12. Pavlov V.N., Gilyazova I.R., Safiullin R.I., Mustafin A.T., Sultanov I.M., Galimzyanov V.Z., Andreeva D.M., Khusnutdinova E.K., Nogmanova V.A. Analysis of 5382INSC mutation in brca1 gene incidence in patients with prostate cancer

ЛИТЕРАТУРА

1. Немцова М.В. Применение ДНК- и РНК-маркеров в практической онкологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;9: 27-29.
2. Торопова Н.Е., Закамова Е.В., Тетерина Ю.Ю., Козлов С.В., Тимофеева Н.В., Морошкина Г.П., Нетелева С.Г., Липатова Е.Н., Трухова Л.В., Фролова Е.В. Молекулярно-генетические исследования в практике онкологической клиники. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;17(2-3):690-696. eLIBRARY ID: 24238979
3. Оспанов Е.А., Адылханов Т.А. Прогностическая значимость Ki-67, P53 у больных раком предстательной железы и их корреляция со стандартными показателями. *Наука и здравоохранение*. 2019;21(4):80-89. eLIBRARY ID: 40615007
4. Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Рак предстательной железы в 21 веке. Обзор литературы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2017;6(30):111-118. eLIBRARY ID: 32470973
5. Канаева М.Д., Воробцова И.Е. Генетические маркеры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2015;11(3):16-23. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-16-23>
6. Norris JD, Chang C-Y, Wittmann BM, Stein R, Cui H, Fan D, Joseph JD, McDonnell DP. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Molec Cell*. 2009;36(3):405-16. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>
7. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WD, Cooney KA. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N. Engl J Med*. 2012;366(2):141-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110000>
8. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsourlakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget*. 2015;6(14):12822-34. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3431>
9. Park CK, Shin SJ, Cho YA, Joo JW, Cho NH. HoxB13 expression in ductal type adenocarcinoma of prostate: clinicopathologic characteristics and its utility as potential diagnostic marker. *Sci Rep*. 2019;9(1):20205. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56657-8>
10. Иванцов А.О., Насыров Р.А., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3s1):90-95. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-90-95>
11. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>
12. Мустафин А.Т., Султанов И.М., Галимзянов В.З., Андреева Д.М., Хуснутдинова Э.К., Ногманова В.А. Анализ частоты встречаемости мутации 5382INSC в гене BRCA1 у

- and in healthy men living in the Republic of Bashkortostan. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2013;8(2):183-185. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20170260
13. Os'kina N.A., Boyarskih U.A., Ganov D.I., Petrov VD, Lasarev AF, Filipenko ML. Geneticheskie issledovaniya u pacientov s rakom prostaty. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009;2:151. (In Russ.). eLIBRARY ID: 12919057
 14. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchhoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, Stadler Z, Fine SW, Reuter V, Zelefsky M, Morris MJ, Scher HI, Klein RJ, Norton L, Eastham JA, Scardino PT, Robson ME, Offit K. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2115-21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2871>
 15. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, Hollestelle A, Houben M, Crepin E, van Veghel-Plandsoen M, Elstrodt F, van Duijn C, Bartels C, Meijers C, Schutte M, McGuffog L, Thompson D, Easton D, Sodha N, Seal S, Barfoot R, Mangion J, Chang-Claude J, Eccles D, Eeles R, Evans DG, Houlston R, Murday V, Narod S, Peretz T, Peto J, Phelan C, Zhang HX, Szabo C, Devilee P, Goldgar D, Futreal PA, Nathanson KL, Weber B, Rahman N, Stratton MR, CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. 2002;31(1):55-59. <https://doi.org/10.1038/ng879>
 16. Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, McDonnell SK, Qian C, Marks AF, Slager SL, Peterson BJ, Smith DI, Chevillet JC, Blute ML, Jacobsen SJ, Schaid DJ, Tindall DJ, Thibodeau SN, Liu W. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):270-280. <https://doi.org/10.1086/346094>
 17. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*. 2018;124(15):3105-3117. <https://doi.org/10.1002/cncr.31316>
 18. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, Camp NJ, Carillo AR, Chen Y, Dayananth P, Desrochers M, Dumont M, Farnham JM, Frank D, Frye C, Ghaffari S, Gupte JS, Hu R, Iliev D, Janecki T, Kort EN, Laity KE, Leavitt A, Leblanc G, McArthur-Morrison J, Pederson A, Penn B, Peterson KT, Reid JE, Richards S, Schroeder M, Smith R, Snyder SC, Swedlund B, Swensen J, Thomas A, Tranchant M, Woodland AM, Labrie F, Skolnick MH, Neuhausen S, Rommens J, Cannon-Albright LA. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet*. 2001;27(2):172-80. <https://doi.org/10.1038/84808>
 19. Camp NJ, Tavtigian SV. Meta-Analysis of Associations of the Ser217Leu and Ala541Thr Variants in ELAC2 (HPC2) and Prostate Cancer. *Am J Hum Genet*. 2002;71(6):1475-1478. <https://doi.org/10.1086/344516>
 20. Djomkam ALZ, Beyeme Sala T, Baari Memba C. Prevalence of the Ser217Leu Variant of the ELAC2 Gene and Its Association with Prostate Cancer in Population of the Littoral Region of Cameroon. *Prostate Cancer*. 2019 Jun 19;2019:5974928. <https://doi.org/10.1155/2019/5974928>
 21. Cattaneo F, Venesio T, Molatore S, Russo A, Fiocca R, Frattini M, Scovassi AI, Ottini L, Bertario L, Ranzani GN. Functional analysis and case-control study of-160C/A polymorphism in the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research*. 2006;26: 4627-32. PMID: 17201188
 22. Hasnain I, Sharmin A, Hossain MA, Bellah SF, Rahman MM, Kadir MS, Sultana S, Mazid MA, Rahman MM. Genetic Polymorphisms in CDH1 and Exo1 Genes Elevate the Prostate Cancer Risk in Bangladeshi Population. *Tumour Biol*. 2019;41(3):1010428319830837. <https://doi.org/10.1177/1010428319830837>
 23. Qin Z, Li X, Han P, Zheng Y, Liu H, Tang J, Yang C, Zhang J, Wang K, Qi X, Tang M, Wang W, Zhang W. Association Between Polymorphic CAG Repeat Lengths in the Androgen patients with prostate cancer and healthy men living in the Republic of Bashkortostan. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(2):183-185. eLIBRARY ID: 20170260
 13. Оськина Н.А., Боярских У.А., Ганов Д.И., Петрова В.Д., Лазарев А.Ф., Филипенко М.Л. Генетические исследования у пациентов с раком простаты. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;2:151. eLIBRARY ID: 12919057
 14. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchhoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, Stadler Z, Fine SW, Reuter V, Zelefsky M, Morris MJ, Scher HI, Klein RJ, Norton L, Eastham JA, Scardino PT, Robson ME, Offit K. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2115-21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2871>
 15. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, Hollestelle A, Houben M, Crepin E, van Veghel-Plandsoen M, Elstrodt F, van Duijn C, Bartels C, Meijers C, Schutte M, McGuffog L, Thompson D, Easton D, Sodha N, Seal S, Barfoot R, Mangion J, Chang-Claude J, Eccles D, Eeles R, Evans DG, Houlston R, Murday V, Narod S, Peretz T, Peto J, Phelan C, Zhang HX, Szabo C, Devilee P, Goldgar D, Futreal PA, Nathanson KL, Weber B, Rahman N, Stratton MR, CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. 2002;31(1):55-59. <https://doi.org/10.1038/ng879>
 16. Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, McDonnell SK, Qian C, Marks AF, Slager SL, Peterson BJ, Smith DI, Chevillet JC, Blute ML, Jacobsen SJ, Schaid DJ, Tindall DJ, Thibodeau SN, Liu W. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):270-280. <https://doi.org/10.1086/346094>
 17. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*. 2018;124(15):3105-3117. <https://doi.org/10.1002/cncr.31316>
 18. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, Camp NJ, Carillo AR, Chen Y, Dayananth P, Desrochers M, Dumont M, Farnham JM, Frank D, Frye C, Ghaffari S, Gupte JS, Hu R, Iliev D, Janecki T, Kort EN, Laity KE, Leavitt A, Leblanc G, McArthur-Morrison J, Pederson A, Penn B, Peterson KT, Reid JE, Richards S, Schroeder M, Smith R, Snyder SC, Swedlund B, Swensen J, Thomas A, Tranchant M, Woodland AM, Labrie F, Skolnick MH, Neuhausen S, Rommens J, Cannon-Albright LA. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet*. 2001;27(2):172-80. <https://doi.org/10.1038/84808>
 19. Camp NJ, Tavtigian SV. Meta-Analysis of Associations of the Ser217Leu and Ala541Thr Variants in ELAC2 (HPC2) and Prostate Cancer. *Am J Hum Genet*. 2002;71(6):1475-1478. <https://doi.org/10.1086/344516>
 20. Djomkam ALZ, Beyeme Sala T, Baari Memba C. Prevalence of the Ser217Leu Variant of the ELAC2 Gene and Its Association with Prostate Cancer in Population of the Littoral Region of Cameroon. *Prostate Cancer*. 2019 Jun 19;2019:5974928. <https://doi.org/10.1155/2019/5974928>
 21. Cattaneo F, Venesio T, Molatore S, Russo A, Fiocca R, Frattini M, Scovassi AI, Ottini L, Bertario L, Ranzani GN. Functional analysis and case-control study of-160C/A polymorphism in the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research*. 2006;26: 4627-32. PMID: 17201188
 22. Hasnain I, Sharmin A, Hossain MA, Bellah SF, Rahman MM, Kadir MS, Sultana S, Mazid MA, Rahman MM. Genetic Polymorphisms in CDH1 and Exo1 Genes Elevate the Prostate Cancer Risk in Bangladeshi Population. *Tumour Biol*. 2019;41(3):1010428319830837. <https://doi.org/10.1177/1010428319830837>
 23. Qin Z, Li X, Han P, Zheng Y, Liu H, Tang J, Yang C, Zhang J, Wang K, Qi X, Tang M, Wang W, Zhang W. Association Between Polymorphic CAG Repeat Lengths in the Androgen

- Receptor Gene and Susceptibility to Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7258. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007258>
24. Coetzee GA, Ross RK. Re: Prostate cancer and the androgen receptor. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jun 1;86(11):872-3. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.11.872>
 25. Miller GJ, Stapleton GE, Ferrara JA, Lucia MS, Pfister S, Hedlund TE, Upadhy P. The human prostatic carcinoma cell line LNCaP expresses biologically active, specific receptors for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res*. 1992;52(3):515-20. PMID: 1370648
 26. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, Nimptsch K, Hollis BW, Dupre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. Vitamin d-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):690-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs189>
 27. Daremipouran MR, Beyene D, Apprey V, Naab TJ, Kassim OO, Copeland Jr RL, Kanaan YM. The Association of a Novel Identified VDR SNP With Prostate Cancer in African American Men. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(4):245-255. <https://doi.org/10.21873/cgp.20129>
 28. Liu S, Cai H, Cheng W, Zhang H, Pan Z, Wang D. Association of VDR Polymorphisms (Taq I and Bsm I) With Prostate Cancer: A New Meta-Analysis. *J Int Med Res*. 2017;45(1):3-10. <https://doi.org/10.1177/0300060516668939>
 29. Oskina N.A., Boyarskikh U.A., Lazarev A.F., Petrova V.D., Ganov D.I., Tonacheva O.G., Lifshits G.I., Filipenko M.L. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of prostate cancer in the West Siberia. *Russian Biotherapeutic journal*. 2012;10(3):67-70. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18884831
 30. Liu D, Liu Y, Ran L, Shang H, Li D. GSTT1 and GSTM1 Polymorphisms and Prostate Cancer Risk in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(5):2539-44. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0778-z>
 31. Benabdelkrim M, Djeflal O, Berredjem H. GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Susceptibility to Prostate Cancer: A Case-Control Study of the Algerian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(10):2853-2858. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.10.2853>
 32. Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a metaanalysis of 57 studies. *PLoS One*. 2012;7(11):e50587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050587>
 33. Huang S, Wu F, Luo M, Ma L, Gao K, Li J, Wu W, Huang S, Yang Q, Liu K, Zhao Y, Li L. The glutathione S-transferase P1 341C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 28 case-control studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056722>
 34. Yu Z, Li Z, Cai B, Wang Z, Gan W, Chen H, Li H, Zhang P, Li H. Association Between the GSTP1 Ile105Val Polymorphism and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(3):1855-63. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0727-x>
 35. Kunsbaeva G.B., Gilyazova I.R., Yankina M.A., Klimentova E.A., Pavlov V.N., Khusnutdinova E.K. Search for Bloom syndrome gene (BLM) mutations in prostate cancer patients. *Medical Genetics*. 2016;15(5):7-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-7-9>
 36. Davenport L. Men With BRCA2 Should Be Screened for Prostate Cancer. *National Cancer Research Institute (NCRI) 2019 Cancer Conference*; 2019.
 - tween Polymorphic CAG Repeat Lengths in the Androgen Receptor Gene and Susceptibility to Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7258. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007258>
 24. Coetzee GA, Ross RK. Re: Prostate cancer and the androgen receptor. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jun 1;86(11):872-3. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.11.872>
 25. Miller GJ, Stapleton GE, Ferrara JA, Lucia MS, Pfister S, Hedlund TE, Upadhy P. The human prostatic carcinoma cell line LNCaP expresses biologically active, specific receptors for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res*. 1992;52(3):515-20. PMID: 1370648
 26. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, Nimptsch K, Hollis BW, Dupre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. Vitamin d-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):690-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs189>
 27. Daremipouran MR, Beyene D, Apprey V, Naab TJ, Kassim OO, Copeland Jr RL, Kanaan YM. The Association of a Novel Identified VDR SNP With Prostate Cancer in African American Men. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(4):245-255. <https://doi.org/10.21873/cgp.20129>
 28. Liu S, Cai H, Cheng W, Zhang H, Pan Z, Wang D. Association of VDR Polymorphisms (Taq I and Bsm I) With Prostate Cancer: A New Meta-Analysis. *J Int Med Res*. 2017;45(1):3-10. <https://doi.org/10.1177/0300060516668939>
 29. Оськина Н.А., Боярских У.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Тоначева О.Г., Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л. Исследование влияния полиморфных замен в гене рецептора витамина D на риск развития рака предстательной железы в Западно-Сибирском регионе РФ. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012;10(3):67-70. eLIBRARY ID: 18884831
 30. Liu D, Liu Y, Ran L, Shang H, Li D. GSTT1 and GSTM1 Polymorphisms and Prostate Cancer Risk in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(5):2539-44. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0778-z>
 31. Benabdelkrim M, Djeflal O, Berredjem H. GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Susceptibility to Prostate Cancer: A Case-Control Study of the Algerian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(10):2853-2858. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.10.2853>
 32. Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a metaanalysis of 57 studies. *PLoS One*. 2012;7(11):e50587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050587>
 33. Huang S, Wu F, Luo M, Ma L, Gao K, Li J, Wu W, Huang S, Yang Q, Liu K, Zhao Y, Li L. The glutathione S-transferase P1 341C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 28 case-control studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056722>
 34. Yu Z, Li Z, Cai B, Wang Z, Gan W, Chen H, Li H, Zhang P, Li H. Association Between the GSTP1 Ile105Val Polymorphism and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(3):1855-63. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0727-x>
 35. Кунсбаева Г.Б., Гилязова И.Р., Янкина М.А., Климентова Е.А., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Поиск мутаций в гене синдрома Блума (BLM) у пациентов с раком предстательной железы. *Медицинская генетика*. 2016;15(5):7-9. <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-7-9>
 36. Davenport L. Men With BRCA2 Should Be Screened for Prostate Cancer. *National Cancer Research Institute (NCRI) 2019 Cancer Conference*; 2019.

Information about the authors

Sergey A. Reva – M.D., Cand.Sc.(M); Head, Oncological Urology and Andrology Division, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0001-5183-5153

e-mail: sgreva79@mail.ru

Nika I. Kudinova – Student, Faculty of the General Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0001-8478-6650

e-mail: hamster1@mail.ru

Sergey V. Lapin – M.D., Cand.Sc.(M); Head, Laboratory of the Autoimmune Disease Diagnostics, Scientific Medical Center for Molecular Medicine in Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0002-4998-3699

e-mail: svlapin@mail.ru

Sergey B. Petrov – M.D., Dr.Sc.(M); Full Prof.; Head, Research Center of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0003-3460-3427

e-mail: petrov-uro@yandex.ru

Сведения об авторах

Сергей Александрович Рева – к.м.н.; заведующий отделением онкоурологии и андрологии НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0001-5183-5153

e-mail: sgreva79@mail.ru

Ника Игоревна Кудинова – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0001-8478-6650

e-mail: hamster1@mail.ru

Сергей Владимирович Лапин – к.м.н.; заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0002-4998-3699

e-mail: svlapin@mail.ru

Сергей Борисович Петров – д.м.н., профессор; руководитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0003-3460-3427

e-mail: petrov-uro@yandex.ru

© Д.С. Рогозин, 2020

УДК 616.697

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-111-119

ISSN 2308-6424



Мужская фертильность: обзор литературы апреля — июня 2020 года

Дмитрий С. Рогозин

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В статье представлен обзор наиболее значимых публикаций, посвящённых теме мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи, а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших во II квартале (апрель — июнь) 2020 года. В обзор вошли статьи касающиеся следующих вопросов: влияние бессимптомной инфекции половых путей на мужскую фертильность, отдалённые результаты вазо-вазоанастомозов, способы трансплантации сперматогониев, влияние алкоголя на фертильность, роль фолатного статуса в мужской фертильности, люмикринная регуляция сперматогенеза, окислительно-восстановительный баланс в мужской репродуктивной системе, сравнительная эффективность тестикулярной экстракции сперматозоидов (TESE) и микро-TESE, возможность зачатия и эффективность внутриматочной инсеминации (ВМИ) при высоких значениях MAR-теста, а также первые данные о влиянии COVID-19 на мужскую фертильность.

Ключевые слова: антиоксиданты; вспомогательные репродуктивные технологии; COVID-19; сохранение фертильности; мужское бесплодие; окислительный стресс

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.08.2020. **Принята к публикации:** 08.09.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Дмитрий Сергеевич Рогозин; тел.: +7 (952) 527-77-14; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Для цитирования: Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы апреля — июня 2020 года. *Вестник урологии*. 2020;8(3):111-119. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-111-119>

Male fertility: review of the publications of April — June 2020

Dmitriy S. Rogozin

South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, 64 Vorovskogo str.

The article provides an overview of the most significant publications on the topic of male infertility. The main selection criteria are the practical relevance of the article, as well as the impact factor of the journal in which it was published, according to the SCImago Journal Rank (SJR). As a result, a list of 10 works published in the II quarter (April — June) of 2020 was formed. The review includes articles on the following topics: the effect of asymptomatic genital tract infection on male fertility, methods of spermatogonia transplantation, the effect of alcohol on fertility, the role of folate status in male fertility, lumicrine regulation of spermatogenesis, oxidative-reductive balance in the male reproductive system, comparison of testicular sperm extraction (TESE) and micro-TESE results, natural conception and intrauterine insemination (IUI) at high MAR test values, and the first data on the effect of COVID-19 on male fertility.

Key words: antioxidants; assisted reproductive technologies; covid 19; fertility preservation; male infertility; oxidative stress

Disclosure: The study did not have sponsorship. Author declare no conflict of interest.

Received: 10.08.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Dmitriy S. Rogozin; tel.: +7 (952) 527-77-14; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

For citation: Rogozin D.S. Male fertility: review of the publications of April — June 2020. *Urology Herald*. 2020;8(3):111-119. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-111-119>

В данной статье мы представляем обзор наиболее актуальных и значимых публикаций, посвящённых вопросу мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи для текущей работы врача (по 5-бальной шкале), а также — импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших во II квартале (апрель — июнь) 2020 года.

10. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P. *Fertility Sterility*. 2020 Jun;113(6):1174-1182.

Какое значение для мужской фертильности несёт бессимптомная инфекция репродуктивных органов? С накоплением клинических данных становится ясно, что в уретре, простате, придатках и даже самих яичках в норме присутствует масса бактерий, роль которых не совсем ясна. Необходимы новые исследования, призванные установить какие бактерии в каких ситуациях наносят вред и подлежат лечению.

В данной работе [1] авторы анализируют связь показателей фертильности с обнаружением бессимптомной инфекции в сперме. Дизайн работы довольно традиционный, в последние годы мы могли видеть множество подобных работ. Однако благодаря высокому качеству исследования и обработки данных статья вносит ценный вклад в понимание обсуждаемой проблемы.

Ценным результатом является ещё одно подтверждение негативной роли *Ureaplasma urealiticum*. Её обнаружение значимо коррелирует со снижением концентрации и подвижности сперматозоидов. Что, впрочем, не значит, что от лечения показатели станут выше (по крайней мере из этого исследования нельзя сделать такой вывод). Также показана отрицательная корреляция подвижности сперматозоидов с выявлением *Mycoplasma hominis*. Это важно, т.к. часто приходится слышать о том, что оба микроорганизма являются частью нормального микробиома и лечению не подлежат.

В целом, в данном исследовании у мужчин с бесплодием и отсутствием симптомов инфекция в том или ином виде выявлена в 21% случаев, что нам уже было известно ранее. Однако мы должны помнить, что сперма вовсе не обязана быть стерильной [2]. Важно при этом, что концентрация лейкоцитов в эякуляте не коррелирует с выявлением микробов. При этом именно лейкоспермию большинство специалистов использует, как показание к исследованию эякулята на ин-

фекции. Также заметим, что бактериологическое исследование спермы не всегда даёт результаты ввиду ограниченности возможностей этого метода. Одним из решений вопроса может быть количественное ПЦР исследование эякулята.

9. Vasovasostomy: kinetics and predictors of patency. Farber NJ, Flannigan R, Srivastava A, Wang H, Goldstein M. *Fertility Sterility*. 2020 Apr;113(4):774-780.e3.

В данной статье ведущие американские специалисты в области репродуктивной микрохирургии проанализировали свой опыт в области восстановления проходимости семявыносящих протоков путём вазо-вазоанастомоза [3]. Основными причинами такой обструкции являются: предшествующая вазорезекция с целью контрацепции и (гораздо реже) повреждение семявыносящих протоков при пластике паховых грыж и других операциях.

Для успешного результата вазо-вазоанастомоза авторы используют термин “Patency”, под которым понимают не просто появление сперматозоидов в эякуляте, а общее число подвижных сперматозоидов в эякуляте не менее 2 млн.

Рассмотрим основные результаты исследования. Сперматозоиды в эякуляте после операции отмечены у 95% больных, тогда как частота “patency” составила 79%. Среднее время после операции до появления сперматозоидов составило 3 месяца, тогда как “patency” в среднем наступало через 5 месяцев. Особый интерес представляет частота позднего рецидива обструкции после успешной операции и здесь отмечены весьма существенные цифры. Даже после изначально успешного вазо-вазоанастомоза “patency” пропадает у 23% больных, а у 11% — возвращается азооспермия. Причины этого: вторичная эпидидимальная обструкция или обструкция анастомоза (вследствие перивазальной гематомы, натяжения анастомоза, деваскуляризации анастомоза, спермогранулёмы или воспалительной реакции на шовный материал). При этом утрата “patency” наступает в среднем через 16 месяцев, а если наступает азооспермия, то это происходит раньше — в среднем через 14 месяцев.

Здесь следует сделать несколько важных ремарок:

1. Представленные данные — это результаты ведущих репродуктивных микрохирургов Америки. У клиник и отдельных хирургов, начинающих осваивать методику, результаты неизбежно будут хуже. Лишь высокий экспертный уровень в микрохирургии, обучение микрохирургической технике и большое число выполненных опера-

ций позволят приблизиться к приведённым результатам.

2. В соответствии с клиническими рекомендациями EAU [4] проводить реконструктивные операции при обструктивной азооспермии следует лишь в двух ситуациях: при большом запасе времени (молодом возрасте и сохранном овариальном резерве супруги), а также — при отказе пары от процедур ВРТ. В обратном случае проведение реканализирующих операций должно сочетаться с хирургическим получением сперматозоидов (TESE).

3. Целью реканализирующих операций является восстановление способности мужчины к естественному зачатию. Но при этом надо помнить, что даже после успешной операции сперматозоиды в эякуляте с большой долей вероятности могут нести антиспермальные антитела (вследствие предшествующей длительной обструкции), что само по себе снижает вероятность спонтанной беременности даже после идеально технически выполненной операции. Данный аспект в статье, к сожалению, не освещается.

8. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. Gul M, Hildorf S, Dong L. *Human Reproduction Update*. 2020 Apr 15;26(3):368-391.

Нерешённый вопрос репродуктивной медицины — сохранение фертильности у мальчиков, не достигших пубертата, которым показана гонадотоксичная терапия. В яичках данных пациентов нет сформировавшихся сперматозоидов. Единственный генетический материал, который можно там обнаружить — это сперматогонии, т.е. диплоидные стволовые клетки, ещё не прошедшие мейоз, которые, разумеется, нельзя использовать для оплодотворения. Помимо больных со злокачественными новообразованиями ранний забор сперматогониев может быть актуален для пациентов с синдромом Кляйнфельтера, крипторхизмом и рядом других состояний.

В связи с этим ведутся активные исследования возможностей забора и культивирования сперматогониев для сохранения фертильности препубертатных мальчиков. Три основных направления исследований это: забор «графтов» тестикулярной ткани, трансплантация сперматогониев и сперматогенез «in-vitro». Все эти технологии носят статус «исследовательских» и не применяются в рутинной медицинской практике. Однако учитывая актуальность вопроса и накопление всё большего количества данных об эффективности и безопасности конкретных методик, в ближайшем будущем перечисленные техники могут стать доступными для клиниче-

ского применения. Более того, многие исследовательские центры уже сейчас проводят забор и криоконсервацию тестикулярной ткани у таких детей в надежде на то, что в будущем её можно будет использовать для сохранения фертильности. Здесь, в обзорной статье от журнала *Human Reproduction Update* представлено современное состояние вопроса [5].

Главное препятствие в развитии данных технологий — то, что подавляющее большинство проведённых исследований — это эксперименты на животных (грызунах, домашних животных или приматах), анатомия и физиология которых существенно отличается от человеческой. Исследования на людях опираются на предшествующие результаты, полученные на животных.

В статье описаны способы выделения собственно сперматогониев из полученной тестикулярной ткани, приведены данные, согласно которым оптимальным местом для инъекции сперматогониев является *rete testis*. Также установлено, что для повышения эффективности должно быть выполнено несколько инъекций и приведены данные об оптимальном объёме вводимой инфузии, давлении, под которым она вводится и концентрации в ней сперматогониев.

7. Male alcohol consumption and fecundability. Høyer S, Riis AH, Toft G. *Human Reproduction*. 2020 Apr 28;35(4):816-825.

Приём алкоголя, особенно избыточный его приём, вреден для мужской фертильности. Этот факт не вызывает сомнений и это доказано множеством исследований. Большинство практикующих андрологов рекомендуют своим пациентам полный отказ или максимальное сокращение потребления алкоголя как при подготовке к зачатию, так и при лечении бесплодия. Единственный обсуждаемый вопрос — допустим ли приём небольших доз алкоголя и, если да, то какие дозы можно считать допустимыми. Приходится даже встречать мнения о пользе небольших доз алкоголя (красного вина, к примеру). Авторы таких мнений придают алкоголю в небольших дозах антиоксидантные, ангиопротективные эффекты. Однако ни на какую значимую доказательную базу такие рекомендации не опираются. Впрочем, концепция “допустимых доз алкоголя” существует даже в клинических рекомендациях EAU [4], где со ссылкой на недавний метаанализ говорится, что умеренное потребление алкоголя (менее 2 стандартных порций “drinks” в день) не вредит фертильности.

В данном масштабном многоцентровом исследовании [6] авторы объединили данные о более чем 2500 супружеских пар, проследив связь

между уровнем потребления алкоголя мужской и вероятностью наступления беременности в конкретном менструальном цикле. По количеству потребления алкоголя были выделены 4 группы пациентов, употребляющих 0, 1–5, 6–13 и от 14 стандартных порций алкоголя в неделю. В результате не было обнаружено значимых отличий в вероятности наступления беременности между этими группами. То есть вероятность наступления беременности не зависит от объёмов потребления алкоголя.

Данные результаты были скомпилированы из результатов двух параллельных эпидемиологических исследований из Дании и США. Интересно, что в датской части была получена отрицательная корреляция между дозами алкоголя и плодовитостью. Приём более 6 порций алкоголя в неделю снижал вероятность зачатия примерно на 20%. А в американской части исследования (где было значительно больше наблюдений) никакой взаимосвязи не было обнаружено. Также отметим, что первые три группы сравнения (0, 1–5 и 6–13 порций алкоголя в неделю) — это по сути градации умеренного потребления алкоголя (по определению). Было бы интересно разбить 4 группу (избыточного приёма алкоголя) на более мелкие подгруппы. Другим ограничением исследования является способ сбора информации путём анкетирования, т.к. мужчины, готовящиеся к зачатию, могут преуменьшать или даже отрицать приём алкоголя, что искажает результаты.

6. Paternal Folate Status and Sperm Quality, Pregnancy Outcomes, and Epigenetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hoek J, Steegers-Theunissen RPM, Willemsen SP. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2020 May;64(9):e1900696.

Коррекция дефицита фолатов является важной частью прегравидарной подготовки женщин, снижая вероятность некоторых патологий плода. Часто это положение распространяют и на мужчин, назначая им фолиевую кислоту эмпирически или после регистрации дефицита фолатов в крови. Выдвигалась гипотеза о том, что концентрация фолатов влияет на целостность ДНК сперматозоидов, а также на их эпигеном, т.к. фолаты необходимы для нормального синтеза и ремонта повреждённых цепочек ДНК. Между тем, несколькими исследованиями было показано, что приём фолатов не приносит пользы, о чём мы уже говорили в прошлом обзоре [7]. Данная статья представляет собой наиболее полный систематический обзор и метаанализ данных о роли фолатного статуса в мужской фертильности [8].

В результате получены следующие результаты: низкий уровень фолатов в крови действительно

но коррелирует с более низкими параметрами спермограммы. Однако приём препаратов фолиевой кислоты не улучшает параметры спермограммы, что было показано несколькими рандомизированными исследованиями. При этом не было обнаружено ни одной работы хорошего качества, оценивавшей влияние фолатов на клинические результаты (наступление беременности, живорождение). Также отмечено, что избыточный приём фолатов в виде препаратов приносит вред мужской фертильности, когда концентрации фолатов начинают превышать нормальные значения.

Также авторы анализировали публикации, изучавшие связь приёма фолатов с целостностью генетического материала сперматозоидов. В 4 работах изучено, как меняется фрагментация ДНК у больных принимавших фолиевую кислоту. Получены противоречивые данные, которые пока не позволяют сделать однозначный вывод, снижают ли фолаты фрагментацию ДНК сперматозоидов.

При сбалансированном питании человек получает достаточное количество фолатов из фруктов, овощей, орехов. Большинство андрологов дают рекомендации по диете своим пациентам, как при лечении бесплодия, так и при подготовке к зачатию. Учитывая отсутствие данных о пользе приёма фолиевой кислоты и возможный вред от избыточных уровней фолатов, на данный момент оптимальным видится рекомендация сбалансированной диеты, а не приём препаратов фолиевой кислоты.

5. NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. Kiyozumi D, Noda T, Yamaguchi R, et al. *Science*. 2020 Jun 5;368(6495):1132-1135.

В *Science* — одном из ведущих мировых научных журналов опубликовано теоретическое исследование [9], в котором изучен один важный аспект “люмикринной” системы регуляции сперматогенеза. Под люмикринной регуляцией имеется в виду путь, когда в яичке секретируются регуляторные молекулы, которые далее, спускаясь по семявыносящим путям в придаток, регулируют там созревание сперматозоидов. Этот путь является дополнением к эндокринной (половые гормоны) и паракринной регуляции (например, клетками Сертоли, чьи секретируемые молекулы регулируют созревание соседних герминогенных клеток).

В данном исследовании авторы расшифровали сложный механизм люмикринной регуляции, который мы кратко поэтапно разберём.

1. В начальном сегменте головки придатка на внутренней поверхности семявыносящих

протоколов присутствуют рецепторы ROS-1 (c-ros oncogene 1), незаменимые для постнатальной дифференцировки придатка яичка.

2. На стадии сперматоцитов, развивающиеся в яичке герминогенные клетки вырабатывают лиганд для этих рецепторов, который до этого времени был неизвестен. Авторы установили, что это белок NELL-2 (neural epidermal growth factor-like-2). Без его воздействия на рецепторы ROS-1 не происходит созревание начального сегмента головки придатка.

3. На поверхности сперматозоидов, покидающих яичко, есть незрелый трансмембранный белок ADAM3, который в придатке должен преобразоваться в зрелый ADAM3, необходимый для прохода сперматозоидов из матки в маточные трубы и для прикрепления к *zona pellucida*. Без NELL-2 это преобразование не происходит. Воздействие NELL-2 на рецепторы ROS-1 в головке придатка приводит к выработке протеазы OVCH-2, которая и отвечает за химическое преобразование ADAM3.

4. Таким образом, в сперматозоидах, прошедших придаток без присутствия молекул NELL-2 (которые пришли вместе с ними из яичка), белок ADAM3 — незрелый. Поэтому они неспособны ни проникнуть в маточную трубу, ни прикрепиться к *zona pellucida* яйцеклетки.

5. Данная работа проливает свет на механизмы люмикринной регуляции созревания сперматозоидов в придатках яичка. Перспектив трансляции этого знания в клиническую практику немного. Во-первых — это ещё одна установленная причина мужского бесплодия, что снова сокращает массу «идиопатического бесплодия» (если конечно какие-то клиники будут в будущем исследовать больных на этот дефект). Во-вторых — отсутствие NELL-2 очевидно является показанием к ИКСИ (на данном этапе развития медицины). Скорее всего (наверняка) NELL-2 не единственный люмикринный фактор, действующий в придатке. Возможно, что люмикринные дефекты вносят существенный вклад в долю идиопатического мужского бесплодия. В будущем после расшифровки всех этих механизмов возможно будут разработаны методы доставки недостающих люмикринных факторов или коррекции генома у таких пациентов для восстановления адекватной секреции NELL-2.

4. The effect of oxidative and reductive stress on semen parameters and functions of physiologically normal human spermatozoa. Panner Selvam MK, Agarwal A, Henkel R. *Free Radical Biology & Medicine*. 2020 May 20;152:375-385.

Окислительный стресс — ведущий фактор патогенеза мужского бесплодия, что доказано во

множестве работ. Однако нужно понимать, что в любой биологической системе важно равновесие (в данном случае — окислительно-восстановительное равновесие). Окислительные агенты необходимы для нормальных физиологических процессов, а деструктивную роль приобретают, когда их концентрация превышает нормальную. При этом вред приносит смещение окислительно-восстановительного равновесия как в одну, так и в другую сторону. Помимо «окислительного» существует понятие «восстановительного» стресса, когда концентрация активных форм кислорода становится ниже нормальных значений, что нарушает базовые физиологические процессы, главным из которых является энергоснабжение клеток.

Очевидное решение — назначать антиоксиданты прицельно, после лабораторного подтверждения окислительного стресса. Однако доступные на сегодняшний день способы оценки окислительно-восстановительного равновесия — разнообразны и разнородны, их результаты могут значительно различаться и быть невоспроизводимыми. И, что самое главное — не существует установленных референсных значений уровней окислительного стресса.

В данном исследовании [10] авторы использовали сперму здоровых доноров, искусственно создавали состояние окислительного и восстановительного стресса и наблюдали изменение параметров сперматозоидов. Использована система MiOXSYS, окислительно-восстановительный статус представлен в милли-Вольтах. В результате впервые определены нормальные физиологические рамки окислительно-восстановительного состояния эякулята (- 9,46 – 1,48 мВ/10⁶ сперматозоидов), вне которых сперматозоиды снижают подвижность и другие параметры. Особенностью этого измерения является тот факт, что результат положительно коррелирует с концентрацией сперматозоидов (чем выше концентрация, тем выше показатель окислительного стресса), поэтому в одной из своих прошлых работ авторы рассчитали кривую поправочных коэффициентов, которую усовершенствовали здесь.

Данная крайне ценная экспериментальная работа может послужить отправной точкой для серии клинических исследований, которые позволят применять антиоксидантную терапию более осознанно.

3. Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia—the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM, Carvalho JF,

Schlegel PN. *Human Reproduction Update*. 2020 Jun 18;26(4):603-605.

В одном из наших прошлых обзоров [11] мы обсуждали обескураживающий метаанализ G. Corona et al. [12], где авторы сравнили эффективность традиционной тестикулярной экстракции сперматозоидов (с-TESE) и микро-TESE при необструктивной азооспермии (NOA). Главным результатом исследования стало отсутствие значимой разницы в частоте обнаружения сперматозоидов, а значит нет смысла выполнять более сложную, более продолжительную, травматичную и более требовательную к оснащению и навыкам хирурга операцию (микро-TESE). Как и следовало ожидать, публикация всколыхнула андрологическое сообщество и довольно скоро был опубликован ответ [13], в написании которого приняли участие ведущие специалисты в данном вопросе, такие как Sandro Esteves (Бразилия), Ranjit Ramasamy (Университет Майами, США), Giovanni M. Colpi (Милан, Италия) и Peter Schlegel (Weil-Cornell Medicine, Нью-Йорк, США).

Возникло несколько важных вопросов, которые мы здесь кратко осветим:

1. Поначалу кажется, что авторы включали в метаанализ только исследования, прямо сравнивавшие с-TESE и микро-TESE. Однако далее становится ясно, что включены и несколько работ, где выполнялось только с-TESE или только микро-TESE и результаты всех работ обобщены вместе. При этом интересно, что если брать только работы, где проводили оба типа экстракции сперматозоидов, микро-TESE значимо превосходит с-TESE (57 против 37%). «Вес» данных, полученных в сравнительном исследовании может отличаться от данных «несравнительного» дизайна. Между тем, в данном метаанализе (как и должно быть) все включённые работы — равны и независимы. Проблема метаанализа также в том, что очень большая пропорция (43%) несравнительных работ, изучавших эффективность микро-TESE, изначально включали отобранную популяцию пациентов с неблагоприятным прогнозом (после неудачных биопсий и т.д.), тогда как лишь 6% исследований с-TESE включали таких пациентов.

2. Результат хирургических способов получения сперматозоидов во многом зависит от гистологического заключения, полученного при анализе ткани яичка. Худшие результаты характерны для больных с синдромом «только клеток Сертоли» (SCOS), а лучшие — при гипосперматогенезе. В обсуждаемом метаанализе пропорция больных с SCOS выше в исследованиях, оценивавших эффективность микро-TESE (57,3 против 46,8%).

При этом, если ограничить анализ только пациентами с SCOS, эффективность микро-TESE значимо выше (34,7 против 31,2%). Данное наблюдение является продолжением первого замечания, относительно того, что микро-TESE, в целом, проводили больным с худшим прогнозом.

3. Вообще, результаты гистологического исследования (которые имеют критическое значение для диагноза и вероятности обнаружения сперматозоидов) были представлены лишь в 65% исследований, включённых в метаанализ. Если ограничить анализ только несравнительными работами (которые собственно и «подорвали позиции» микро-TESE), где представлены результаты гистологического исследования, то мы опять наблюдаем преимущество микро-TESE над с-TESE (50,3 против 47,4%).

Таким образом, авторы критической статьи не соглашались с основным выводом метаанализа, отмечая недостатки его дизайна и призывают к проведению новых сравнительных рандомизированных исследований. И в этом же номере журнала был опубликован ответ авторов метаанализа [14].

1. В частности, они ответили на замечание о том, что 43% несравнительных исследований микро-TESE включали отобранных больных с неблагоприятным прогнозом. Авторы провели дополнительные расчёты и показали, что разницы в результатах между исследованиями с «отобранными» и «неотобранными» пациентами нет (эффективность операций — 48 против 49% для с-TESE и 46 против 43% для микро-TESE).

2. Включение работ, не приводящих результаты гистологических исследований, авторы объясняют тем, что существует несколько вариантов классификации гистологических нарушений при NOA и далеко не все авторы применяют шкалу Джонсона. И тот же SCOS может быть полным, когда нет шансов на получение сперматозоидов, а может быть частичным или вторичным. По мнению авторов, опираться на наличие гистологических заключений при отборе исследований для метаанализа значит лишь добавлять работе дополнительный «источник предвзятости» (source of bias). G. Corona et al. также провели несколько дополнительных расчётов. Отбрав данные только «несравнительных» исследований только по больным с SCOS, они показали, что преимущество микро-TESE статистически незначимо (31 против 25%, $p = 0,13$).

В итоге G. Corona et al. соглашались с тем, что включённые в метаанализ работы гетерогенны и на их основе нельзя сделать однозначный вывод об отсутствии преимуществ микро-TESE над

c-TESE. Данная научная дискуссия является яркой иллюстрацией того, как должно адекватно и честно функционировать научное сообщество. Ведь только благодаря предельной подробности и открытости дизайна исследования и его первичных данных такое обсуждение стало возможным. Кроме того, мы наблюдали пример того, как можно по-разному интерпретировать одни и те же первичные данные и делать из них совершенно разные выводы.

2. Relationship between natural and intrauterine insemination-assisted live births and the degree of sperm autoimmunisation. Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, et al. *Human Reproduction*. 2020 Jun 1;35(6):1288-1295.

Происхождение и клиническое значение антиспермальных антител — один из самых малоизученных и противоречивых вопросов современной репродуктивной медицины. Не существует общепринятого лечения данного состояния (эффективность которого была бы доказана) и, относительно клинических эффектов антиспермальных антител также можно слышать противоречивые мнения. При этом научный интерес к проблеме неожиданно невысок. За последний год мы не встретили в мировой печати скольких-нибудь значимых публикаций на данную тему. Тем важнее появление обсуждаемой статьи в одном из ведущих журналов от итальянских авторов, в которой они ретроспективно обобщили опыт лечения 108 пациентов с критическими значениями MAR-теста [15]. Время наблюдения составляло 3 – 27 (в среднем 14 – 16) лет.

Основное внимание в статье было сосредоточено на вероятности естественного зачатия и результатах внутриматочной инсеминации (ВМИ). Основное положение авторов гласит, что при высоких значениях MAR-теста (даже 100%) — возможны и зачатие, и успешное ВМИ. Вероятность живорождения от естественного зачатия при 100% MAR-тесте составляет 4,5% (что хоть и мало, но достойно внимания), тогда как при MAR-тесте 50-99% вероятность живорождения от естественного зачатия за время наблюдения составила 30%. Между тем многие авторы и специалисты убеждены, что при 100% MAR-тесте естественное зачатие невозможно, а при значениях выше 50% — маловероятно.

Вероятность живорождения после ВМИ при значениях MAR-теста 50 – 99% составила 26,9%, а при 100% MAR-тесте — 36,8% (цифры сопоставимые с результатами ВМИ у пар, где мужчина не имеет антиспермальных антител). Авторы постулируют, что антиспермальные антитела не являются препятствием для оплодотворения яй-

цеклетки, нарушая лишь процесс транзита сперматозоидов через цервикальную слизь. ВМИ позволяет преодолеть это препятствие и может использоваться у пациентов с антиспермальными антителами, как первый малоинвазивный и недорогой метод ВРТ. После 3 неудачных циклов ВМИ всегда можно перейти к ЭКО/ИКСИ. Однако, авторы отмечают, что ключевым фактором успеха ВМИ у таких пар является молодой возраст женщины. В обратном случае следует сразу планировать ЭКО/ИКСИ.

Отражением способности сперматозоидов проникать и двигаться внутри цервикальной слизи является малоиспользуемый на сегодня посткоитальный тест (ПКТ). В данном исследовании посткоитальный тест при 100% MAR-тесте был положительным в 20,5% случаев, а при 50 – 99% — в 67,5%. Очень неожиданные результаты объясняют ненулевую вероятность естественного зачатия при 100% MAR-тесте. Для результатов ВМИ посткоитальный тест представляет лишь познавательный интерес, т.к. шейку матки сперматозоиды при ВМИ не преодолевают.

Ценные и даже уникальные клинические результаты статьи дают нам основание для двух выводов. Во-первых, бесплодным парам с высокими значениями антиспермальных антител можно (и нужно) предлагать ВМИ в качестве первой линии лечения и лишь после неудачи 1 – 3 циклов ВМИ — переходить к ЭКО/ИКСИ. Во-вторых, пациентов, категорически отказывающихся от любых процедур ВРТ не следует информировать о полной невозможности естественного зачатия. Вероятность этого события хоть и невысока, но достаточно заметна.

1. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Pan F, Xiao X, Guo J et al. *Fertility Sterility*. 2020 Jun;113(6):1135-1139.

Важнейшей публикацией квартала стала статья на самую актуальную тему — о связи COVID-19 и мужской фертильности [16]. Последнее время появилось множество спекуляций о том, что вирус SARS-CoV-2 оказывает выраженное негативное влияние на ткань яичка и нам следует в ближайшем будущем ожидать неизбежной волны бесплодия среди переболевших мужчин. При ближайшем рассмотрении оказывается, что авторы таких высказываний опираются или на предположения, или на сведения, не позволяющие делать каких-либо подобных выводов. На данный момент отсутствует качественная доказательная база, позволяющая адекватно охарактеризовать влияние вируса на фертильность (откуда бы ей взяться за такой короткий промежуток

времени). Тем ценнее появление качественных клинических исследований, предоставляющих нам конкретные научные факты о связи COVID-19 с репродуктивной системой.

До появления статьи было уже известно, что вирус SARS-CoV-2, как и его предшественник SARS-CoV 2012 взаимодействует с клетками посредством рецепторов ACE2, обильно представленных в альвеолярных клетках лёгких, кишечнике, сердце, почках, а также в яичках. Этот научный факт не несёт никакой клинической информации, однако он и послужил поводом для волны гипотез о негативном влиянии вируса на ткань яичек. Ведь известно о способности некоторых вирусов (например, вирус эпидемического паротита) преодолевать гемато-тестикулярный барьер, вызывать специфический орхит и/или аутоиммунное поражение. Для взаимодействия вируса с рецептором ACE2 необходимо присутствие фермента TMPRSS2 (трансмембранной сериновой протеазы 2), поэтому для воздействия на клетку вероятно необходимо наличие на поверхности клетки обоих этих факторов. Также известно, что у больных COVID-19 вирус был обнаружен в крови и фекалиях, что стало основанием изучить другие физиологические субстраты (моча, сперма и т.д.) на предмет присутствия там вируса SARS-CoV-2.

В обсуждаемой работе китайские авторы из провинции Ухань изучили сперму 37 мужчин, переболевших COVID-19, на предмет наличия там вируса. Ни в одном из анализированных образцов вирус обнаружен не был. При этом средний срок забора анализа спермы после установления диагноза COVID-19 составил 31 день. Не совсем

ясно почему срок был таким большим. Несомненно, гораздо интереснее было бы изучить сперму мужчин с вирусией, болеющих в данный момент, в особенности у больных с более выраженной клинической картиной. Несмотря на это, интересным наблюдением стало то, что 6 (19%) пациентов в ходе болезни отмечали дискомфорт в яичках.

Другой задачей авторов был анализ имеющихся у них в наличии тестикулярных клеток разных типов (после предыдущего молекулярно-генетического исследования) на предмет наличия в них ACE2, TMPRSS2, а также одновременного присутствия этих двух факторов. Изучены 6490 клеток от 3 пациентов. Экспрессия анализированных факторов была скудной, а совместное присутствие ACE2 и TMPRSS2 было зарегистрировано только в 4 из 6490 клеток. Впрочем, следует отметить, что изучали экспрессию РНК, ответственных за синтез соответствующих белков. Отсутствие кодирующей РНК ещё не означает отсутствие самих белков.

Очевидные ограничения данного исследования не позволяют ни исключить, ни подтвердить, ни охарактеризовать влияние вируса SARS-CoV-2 на ткань яичек. Стало лишь известно, что у выздоравливающих от COVID-19 мужчин в сперме не выявляется соответствующий вирус, а также дополнена молекулярно-генетическая информация о присутствии генов, кодирующих синтез ACE2 и TMPRSS2 в ткани яичек. Необходимы дальнейшие клинические исследования, до появления которых рано делать какие-то выводы и, тем более транслировать эти выводы в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P, Abbate C, Alfano M, Mancini N, Clementi M, Montanari E, Montorsi F, Salonia A. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1174-1182. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.034.
2. Altmäe S, Fransiak JM, Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nat Rev Urol.* 2019;16(12):703-721. doi: 10.1038/s41585-019-0250-y.
3. Farber NJ, Flannigan R, Srivastava A, Wang H, Goldstein M. Vasovasostomy: kinetics and predictors of patency. *Fertil Steril.* 2020;113(4):774-780.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.032.
4. Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J. *Sexual and Reproductive Health.* EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 978-94-92671-07-3. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020.
5. Gul M, Hildorf S, Dong L, Thorup J, Hoffmann ER, Jensen CFS, Sønksen J, Cortes D, Fedder J, Andersen CY, Goossens E. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. *Hum Reprod Update.* 2020;26(3):368-391. doi: 10.1093/humupd/dmaa003.

REFERENCES

1. Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P, Abbate C, Alfano M, Mancini N, Clementi M, Montanari E, Montorsi F, Salonia A. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1174-1182. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.034.
2. Altmäe S, Fransiak JM, Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nat Rev Urol.* 2019;16(12):703-721. doi: 10.1038/s41585-019-0250-y.
3. Farber NJ, Flannigan R, Srivastava A, Wang H, Goldstein M. Vasovasostomy: kinetics and predictors of patency. *Fertil Steril.* 2020;113(4):774-780.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.032.
4. Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J. *Sexual and Reproductive Health.* EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 978-94-92671-07-3. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020.
5. Gul M, Hildorf S, Dong L, Thorup J, Hoffmann ER, Jensen CFS, Sønksen J, Cortes D, Fedder J, Andersen CY, Goossens E. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. *Hum Reprod Update.* 2020;26(3):368-391. doi: 10.1093/humupd/dmaa003.

6. Høyer S, Riis AH, Toft G, Wise LA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. Male alcohol consumption and fecundability. *Hum Reprod.* 2020;35(4):816-825. doi: 10.1093/humrep/dez294.
7. Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы января — марта 2020 года. *Вестник урологии.* 2020;8(2):93-98. doi:10.21886/2308-6424-2020-8-2-93-98.
8. Hoek J, Steegers-Theunissen RPM, Willemsen SP, Schoenmakers S. Paternal Folate Status and Sperm Quality, Pregnancy Outcomes, and Epigenetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(9):e1900696. doi: 10.1002/mnfr.201900696.
9. Kiyozumi D, Noda T, Yamaguchi R, Tobita T, Matsumura T, Shimada K, Kodani M, Kohda T, Fujihara Y, Ozawa M, Yu Z, Miklossy G, Bohren KM, Horie M, Okabe M, Matzuk MM, Ikawa M. NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. *Science.* 2020;368(6495):1132-1135. doi: 10.1126/science.aay5134.
10. Panner Selvam MK, Agarwal A, Henkel R, Finelli R, Robert KA, Iovine C, Baskaran S. The effect of oxidative and reductive stress on semen parameters and functions of physiologically normal human spermatozoa. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:375-385. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.008.
11. Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы октября — декабря 2019 года. *Вестник урологии.* 2020;8(1):69-74. doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-69-74
12. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelmann-Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(6):733-757. doi: 10.1093/humupd/dmz028.
13. Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM, Carvalho JF, Schlegel PN. Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia—the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):603-605. doi: 10.1093/humupd/dmaa006.
14. Corona G, Minhas S, Bettocchi C, Krausz C, Pizzocaro A, Vena W, Maggi M, Sofikitis N. Reply: Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia—the assumption of independence in effects sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):606-609. doi: 10.1093/humupd/dmaa007.
15. Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, Minaldi E, Totaro M, Francavilla S, Francavilla F. Relationship between natural and intrauterine insemination-assisted live births and the degree of sperm autoimmunisation. *Hum Reprod.* 2020;35(6):1288-1295. doi: 10.1093/humrep/deaa070.
16. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, Spivak AM, Alukal JP, Zhang X, Xiong C, Li PS, Hotaling JM. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1135-1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.
6. Høyer S, Riis AH, Toft G, Wise LA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. Male alcohol consumption and fecundability. *Hum Reprod.* 2020;35(4):816-825. doi: 10.1093/humrep/dez294.
7. Rogozin D.S. Male fertility: review of the publications of January — March 2020. *Urology Herald.* 2020;8(2):93-98. (In Russ.) doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-93-98.
8. Hoek J, Steegers-Theunissen RPM, Willemsen SP, Schoenmakers S. Paternal Folate Status and Sperm Quality, Pregnancy Outcomes, and Epigenetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(9):e1900696. doi: 10.1002/mnfr.201900696.
9. Kiyozumi D, Noda T, Yamaguchi R, Tobita T, Matsumura T, Shimada K, Kodani M, Kohda T, Fujihara Y, Ozawa M, Yu Z, Miklossy G, Bohren KM, Horie M, Okabe M, Matzuk MM, Ikawa M. NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. *Science.* 2020;368(6495):1132-1135. doi: 10.1126/science.aay5134.
10. Panner Selvam MK, Agarwal A, Henkel R, Finelli R, Robert KA, Iovine C, Baskaran S. The effect of oxidative and reductive stress on semen parameters and functions of physiologically normal human spermatozoa. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:375-385. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.008.
11. Rogozin D.S. Male Fertility: Review of the Publications of October — December 2019. *Urology Herald.* 2020;8(1):69-74. (In Russ.) doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-69-74
12. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelmann-Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(6):733-757. doi: 10.1093/humupd/dmz028.
13. Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM, Carvalho JF, Schlegel PN. Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia—the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):603-605. doi: 10.1093/humupd/dmaa006.
14. Corona G, Minhas S, Bettocchi C, Krausz C, Pizzocaro A, Vena W, Maggi M, Sofikitis N. Reply: Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia—the assumption of independence in effects sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):606-609. doi: 10.1093/humupd/dmaa007.
15. Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, Minaldi E, Totaro M, Francavilla S, Francavilla F. Relationship between natural and intrauterine insemination-assisted live births and the degree of sperm autoimmunisation. *Hum Reprod.* 2020;35(6):1288-1295. doi: 10.1093/humrep/deaa070.
16. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, Spivak AM, Alukal JP, Zhang X, Xiong C, Li PS, Hotaling JM. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1135-1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.

Сведения об авторе

Information about the author

Дмитрий Сергеевич Рогозин — к.м.н.; доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-6199-2141
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Dmitriy S. Rogozin — M.D., Cand.Sc.(M); Assist. Professor, Dept. of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University
ORCID iD 0000-0002-6199-2141
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.613-003.7:615.851:616-08-07

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-120-133

ISSN 2308-6424



Применение краткосрочного психотерапевтического вмешательства для улучшения приверженности терапии пациентов с мочекаменной болезнью

Нариман К. Гаджиев¹, Анна В. Васильева^{2,3}, Дарья В. Зайцева⁴, Дмитрий С. Горелов¹,
Виталий А. Гелиг¹, Владимир М. Обидняк¹, Марина А. Когай⁴, Сергей Б. Петров¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России
192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России
191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, д. 41

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

В статье рассматриваются основные принципы проведения краткосрочного психотерапевтического вмешательства у пациентов с мочекаменной болезнью. Краткосрочная психотерапевтическая интервенция успешно зарекомендовала себя в лечении зависимого поведения. В настоящее время данный метод также используется при терапии ряда хронических соматических заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. Адаптация данного метода может стать успешным инструментом для повышения уровня приверженности лечению для пациентов с мочекаменной болезнью, так как соблюдение врачебных рекомендаций позволяет значительно снизить частоту рецидивного камнеобразования.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; приверженность терапии; комплаенс; краткосрочное психотерапевтическое вмешательство; мобильное приложение

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 16.06.2020. **Принята к публикации:** 11.08.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Дмитрий Сергеевич Горелов; тел.: +7 (921) 796-48-92; e-mail: dsgorelov@mail.ru

Для цитирования: Гаджиев Н.К., Васильева А.В., Зайцева Д.В., Горелов Д.С., Гелиг В.А., Обидняк В.М., Когай М.А., Петров С. Б. Применение краткосрочного психотерапевтического вмешательства для улучшения приверженности терапии пациентов с мочекаменной болезнью. *Вестник урологии*. 2020;8(3):120-133. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-120-133>

The implementation of the brief psychotherapeutic intervention to improve adherence to therapy in patients with urolithiasis

Nariman K. Gadjeiev¹, Anna V. Vasilyeva^{2,3}, Daria V. Zaytseva⁴, Dmitry S. Gorelov¹,
Vitaliy A. Gelig¹, Vladimir M. Obidnyak¹, Marina A. Kogai⁴; Sergey B. Petrov¹

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg, 6–8 Lev Tolstoy St.

²V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology
192019, Russian Federation, St. Petersburg, 3, Bekhterev St.

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
191015, Russian Federation, St. Petersburg, 41, Kirochnaya St.

⁴St. Petersburg State University
199034, Russian Federation, St. Petersburg, 7-9 Universitetskaya Qy.

In this article, we review the basic principles of brief psychotherapeutic intervention in patients with urolithiasis. The brief psychotherapeutic intervention has proven successful in the treatment of addictive behaviour. Currently, this method is also used in the treatment of many chronic diseases, such as hypertension, diabetes mellitus, and ischemic heart disease. Adaptation of this method can be a successful tool to increase the level of adherence to therapy for patients with urolithiasis since adherence to medical recommendations can significantly reduce the frequency of recurrent stone formation.

Key words: urolithiasis; adherence to therapy; compliance; brief psychotherapeutic intervention; mobile app

Disclosure: The study did not have sponsorship. The authors have declared no conflicts of interest.

Received: 16.06.2020. **Accepted:** 11.08.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Dmitry S. Gorelov; tel.: +7 (921) 796-48-92; e-mail: dsgorelov@mail.ru

For citation: Gadjiyev N.K., Vasilyeva A.V., Zaytseva D.V., Gorelov D.S., Gelig V.A., Obidnyak V.M., Kogai M.A., Petrov S.B. The implementation of the brief psychotherapeutic intervention to improve adherence to therapy in patients with urolithiasis. *Urology Herald*. 2020;8(3):120-133. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-120-133>

Мочекаменная болезнь (МКБ) или уролитиаз, относится к одной из основных урологических патологий, описанной ещё Гиппократом. Распространённость данного заболевания варьирует от 5 до 9% среди европейского населения, от 1 до 6% в Азии от 7 до 11% в Северной Америке [1]. В России заболеваемость мочекаменной болезнью с 2005 по 2016 год увеличилась на 29,9% и составляет 737,5 случаев на 100000 населения [2]. Отличительной особенностью мочекаменной болезни является высокая частота рецидивирования, достигающая 30–50% в течение 10 лет после дебюта заболевания. При этом 10% пациентов имеют два и более рецидива [3, 4]. С учётом этого, важным направлением лечения МКБ должна являться профилактика рецидивирования.

Считается, что на повторное образование камней влияет ряд факторов, такие как химический состав конкремента, тяжесть заболевания, проведение мер по профилактике рецидива [4]. Согласно имеющимся исследованиям, проблема следования предписаниям врача (приверженность терапии), занимает одну из ключевых позиций. Например, достаточное потребление жидкости для достижения суточного объёма мочи не менее 2,5 литров снижает частоту рецидива мочекаменной болезни с 27 до 12,1% [5]. Однако, исследования показывают, что этой рекомендации следует менее 50% пациентов в течение 6 месяцев после консультации диетолога [6, 7].

Приверженность назначенному лечению в большей степени зависит от психосоциальных факторов, включая личностные особенности пациента, чем от природы заболевания. На сегодняшний день в медицине доминирует биопсихосоциальная парадигма, основные положения

которой были сформулированы в 70-х годах XX века Дж. Энджелом. Он указывал на ограниченность узкоmedizinского подхода, его отрыв от социальных, культурных и психологических факторов и отмечал, что просто отсутствие объективных симптомов заболевания зачастую не приводит к выздоровлению пациента [8]. Примером могут послужить статистические данные, полученные разными исследователями. Около 80% пациентов, обращающихся с такими жалобами, как боли в спине, дизурия, неприятные ощущения в промежности и паховой области не имеют никакой органической патологии, которая могла бы обуславливать подобное состояние пациента [9].

Биопсихосоциальная модель отражает необходимость системного подхода к вопросам здоровья и болезней. Если ещё 30–40 лет назад все основное внимание было уделено преимущественно диагностике физиологических показателей, то на данном этапе развития медицины принято рассматривать все аспекты функционирования и жизнедеятельности человека. При том, что психосоциальные интервенции прочно вошли в повседневную кардиологическую практику, а такие психотерапевтические методы как техники осознанности (майндфулнесс) во многих странах вошли в клинические рекомендации по лечению гипертонической болезни, имеются только единичные работы, посвящённые психосоциальным аспектам заболеваний мочевыделительной системы [10].

Психосоциальный компонент отражает субъективные факторы восприятия пациентом заболевания: личное отношение к нему, каким образом патология влияет на его привычный образ жизни, на его систему отношений. Кроме того, невозможно исключить и влияние культурально-

го контекста на восприятие заболевания и отношение окружающих к болящему человеку [11].

Внутренняя картина болезни (ВКБ) или модель репрезентации заболевания представляет собой многомерный интрапсихический конструкт, определяющий эмоциональное состояние, поведение и способность использовать средовые ресурсы при столкновении с болезнью. Она также в значительной степени влияет на приверженность пациента лечению, отношения с врачом, вероятность развития вторичных нозогенных адаптационных расстройств. Тип ВКБ зависит от личностных особенностей пациента, и в значительной степени от уровня информированности о своём заболевании, лежащего в основе интеллектуального компонента ВКБ. Пациент формирует ВКБ, используя не всегда достоверные источники информации и заполняя пробелы собственными фантазиями. Затем, на их основе принимаются решения относительно следования врачебным рекомендациям. К примеру, когнитивный конструкт «страх прогрессирования заболевания», вызывая эмоциональный дистресс с одной стороны, с другой может способствовать более дисциплинированному соблюдению режима лечения. Оценка собственного риска относится к психологическим факторам, определяющим выбор стратегии поведения в ситуации угрозы здоровью [12]. Таким образом, интеллектуальная переработка определяет последующие эмоциональные и поведенческие паттерны реагирования. Накопленный опыт указывает на то, что недостаточная информированность может быть причиной развития неадаптивных типов ВКБ с недооценкой последствий нарушения режима и низкой приверженности к назначенному лечению [13–15].

Предложенная Х. Левенталем теория саморегуляции объединила в себе способы когнитивной переработки информации о заболевании и набор действий, совершаемый пациентом для возвращения к здоровому состоянию, что должно учитываться для выбора мишеней психосоциальных интервенций по повышению приверженности схеме лечения. [16]

В 2003 году Всемирная Организация Здравоохранения ввела в употребление термин «приверженность терапии/лечению» (*adherence*), определив его как «степень, в которой поведение человека — приём лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни — соответствует данным ему рекомендациям».

На сегодня принято выделять следующие факторы, влияющие на приверженность терапии: 1) факторы, связанные с пациентом (с его

личностью, социодемографическими характеристиками и т.д.), 2) факторы, связанные с врачами и 3) факторы, связанные с системой здравоохранения в целом. Каждый из них делится на ещё ряд переменных, все их учесть практически невозможно. Именно такое подробное разделение и классификация факторов, определяющих приверженность терапии, лежат в основе исследовательских проблем. Представляется мало возможным разработать метод, который бы мог исследовать все аспекты приверженности терапии пациента. Более того, в каждом конкретном заболевании выделяется ряд специфических факторов, которые принципиально важны и их необходимо учитывать при измерении уровня приверженности пациента. В настоящий момент существует несколько не только психологических, но и общемедицинских методик, которые оценивают отдельные аспекты приверженности терапии.

Проанализировав литературу, можно отметить следующую тенденцию — понятие «приверженность терапии» пришло на смену понятию «комплаенс» с акцентом на партнёрских отношениях между врачом и пациентом, и его ответственности и автономии в принятии решений относительно процесса лечения [17]. Если раньше отношения между врачом и пациентом носили патерналистский вертикальный характер, т.е. врач — фигура, которая целиком и полностью руководила лечебным процессом, а пациенту отводилась пассивная и подчинительная роль, то на данном этапе развития взаимоотношения врач-пациент постепенно переходят на партнёрский уровень взаимодействия. Это означает, что теперь пациент выступает как активный участник процесса лечения, например, пациент вправе быть проинформированным о вариантах лечения и выбрать для себя наиболее подходящий. Одновременно, от пациента ожидается более осознанный подход к процессу лечения и принятие ответственности за свои решения.

Несмотря на то, что в рамках модели совместного принятия решения предполагается разделение ответственности между врачом и пациентом, это разделение неравнозначно. Прежде всего потому, что многие факторы зависят только от врача, например, информирование пациента о заболевании, течении и возможных исходах. Более того, зачастую помимо непосредственно терапии, пациенты нуждаются в эмоциональной поддержке и укреплении их мотивации следовать назначенному лечению. Исследования подтверждают, что первостепенную роль в приверженности терапии играют взаимоотношения,

выстроенные между врачом и пациентом [18]. Привлечение клинического психолога в междисциплинарную бригаду с целью воздействия на психосоциальные факторы лечебного процесса может значительно улучшить приверженность лечению в силу наличия у психолога профессиональных коммуникативных навыков и умения воздействовать на психологические особенности пациента [19, 20].

Мочекаменная болезнь требует от пациента довольно простой и конкретной модификации привычек, связанных с питанием и употреблением жидкости. Исследования показали, что простое соблюдение диетологических рекомендаций и увеличение потребления жидкости позволяет значительно снизить риск повторного камнеобразования [8]. В настоящее время, данные рекомендации можно отнести к одним из наиболее простых для выполнения и самым бюджетным вариантам. Однако, учитывая процент рецидивов, можно говорить о том, что пока эта задача является нерешённой, несмотря на её кажущуюся простоту. По данным исследования Lotan, проведённого во Франции, если бы все 100% пациентов после хирургического удаления камней из мочевыводящих путей употребляли достаточное количество воды, то удалось бы избежать образования 11000 новых камней [8]. Тем не менее, большинство пациентов не соблюдает питьевой режим. Причины, препятствующие употреблению достаточного количества воды, можно разделить на 3 группы, в зависимости от уровня мотивации. Так, для немотивированных пациентов главными препятствиями являются недостаточная информированность о пользе и забывчивость. Для низкомотивированных пациентов препятствиями могут стать отсутствие жажды, недоступность воды или то, что просто не нравится её вкус. Высокомотивированным пациентам соблюдать питьевой режим могут помешать необходимость слишком часто посещать туалет или условия работы [20].

Работа над приверженностью терапии в психологическом ключе представляется достаточно многообещающей по тем причинам, что она направлена на мотивационно-поведенческую сферу. К примеру, искажённое представление пациента о своей роли, саботирование рекомендаций, ожидание, «что все пройдёт само собой» требует психокоррекционных вмешательств.

Субъективное отношение определяет степень выраженности здоровьесберегающего поведения, в зависимости от субъективной значимости сферы здоровья в системе отношений пациента [21–23].

Краткосрочная интервенция (КИ) или краткосрочное вмешательство — метод психологического консультирования, в основе которого лежат принципы мотивационного интервьюирования (МИ). Впервые метод мотивационного интервьюирования был описан в 1983 году для пациентов с алкогольной зависимостью [24, 25]. Начиная с 1990-х годов, данный метод начал активно внедряться и в другие сферы терапии, особенно при работе с пациентами с хроническими заболеваниями: сердечно-сосудистые, сахарный диабет, психозы и др.

Усилия психолога в рамках краткосрочного вмешательства направлены на повышение самоэффективности пациента, то есть, на осознание, что снижение риска рецидивирования, зависит от него самого [24]. При этом могут обсуждаться наиболее эффективные приёмы на всех стадиях: формирование намерения, уточнения планируемых действий, собственно действий и оценке результата (табл. 1).

В настоящее время также активно проводятся исследования с внедрением методов краткосрочной интервенции не только в клинике зависимостей, но и в ряде соматических заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, сахарный диабет, подагра [19].

Метод краткосрочной интервенции направлен на усиление мотивации пациента для обеспечения приверженности терапии. Основными принципами являются: сотрудничество, актуализация воспоминаний, признание автономии пациента. Под *сотрудничеством* понимается партнёрская работа специалиста с пациентом в тех сферах, где необходимо изменение поведения. Директивные указания специалиста сменяются на активную партнёрскую беседу, призванную развивать процесс принятия решения. *Актуализация воспоминаний* — акцент на имеющемся ресурсе пациента для дальнейших изменений. Пациент может не делать то, что от него ожидается, но у каждого человека есть собственные цели, ценности, мечты. Эта часть МИ призвана связать необходимое для поддержания здоровья изменение поведения с тем, чего хочет сам пациент, с его ценностями и предпочтениями. *Признание автономии пациента* — ответственность за дальнейшие действия или не действия полностью возлагаются на пациента.

Главные принципы мотивационного интервьюирования:

1. Желание изменений должно исходить от пациента, а не навязано ему извне. КИ опирается прежде всего на выявление актуальных потребностей, мобилизацию внутренних ресурсов пациента и его целей для изменения поведения.

Таблица 1. Стадии изменения поведения
Table 1. Stages of behavior change

Стадия изменения поведения <i>Behavior change stage</i>	Задачи консультирующего специалиста <i>Tasks of the Consulting Specialist</i>	Действия специалиста, направленные на выполнение задач <i>Specialist actions aimed at completing tasks</i>
1	2	3
<p>Стадия преднамерения <i>Pre-intention stage</i></p> <p>Пациент не задумывается о необходимости изменения привычного поведения. Оставить «все как есть» выглядит более лёгким желательным вариантом <i>The patient does not think about the need to change habitual behavior. Leaving it as it seems like an easier desirable option</i></p>	<p>«Зародить сомнения». Способствовать осознанию необходимости смены привычного поведения <i>"Generate doubts." Promote awareness of the need to change habitual behavior</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Установление взаимопонимания <i>Establishing mutual understanding</i> • Необходимо прояснить для пациента, что принятие решение исходит только от него <i>It is necessary to make it clear to the patient that the decision comes only from him</i> • Информация предоставляется в нейтральной форме, без осуждения и директивности <i>Information is provided neutrally, without judgment or directiveness</i> • Поддерживать стремление пациента к переоценке существующих моделей поведения <i>Support the patient's drive to reassess existing behaviours</i>
<p>Стадия намерения <i>Intention stage</i></p> <p>Пациент задумывается об изменениях, но пока не включает их в свои планы <i>The patient thinks about changes but does not yet include them in his plans</i></p>	<p>Определить причины изменения привычного поведения пациента и возможные риски, которые связаны с отсутствием каких-либо изменений Поддерживать самостоятельность пациента и его уверенность в собственных силах относительно изменений <i>Determine the reasons for the change in the patient's usual behaviour and the possible risks that are associated with the absence of any changes</i> <i>Maintain the patient's independence and self-confidence about change</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Придерживаться позиции – все решения за пациентом <i>Adhere to the position - all decisions are up to the patient</i> • Провести анализ положительных изменений в случае выработки новых привычек (диета, увеличение количества выпиваемой жидкости и др.) <i>Analyze positive changes in the case of developing new habits (diet, increasing the amount of fluid you drink, etc.)</i> • Поощрять анализ пациента «за» и «против» изменения поведения <i>Encourage the patient to analyze the pros and cons of behavior change</i> • Отслеживать, отзеркаливать и усиливать высказывания самого пациента, касаясь побуждений к изменениям <i>Track, mirror and amplify the patient's statements about the impulse to change</i> • Поощрять пациента в поиске доводов в пользу изменений, а не искать их вместо него <i>Encourage the patient to seek reasons for change, rather than seek them instead</i>
<p>Стадия подготовки к действию <i>Stage of preparation for action</i></p> <p>Пациент принял решение к изменению поведения и делает первые попытки <i>The patient has decided to change behaviour and makes the first attempts</i></p>	<p>Помощь в составлении плана действий и корректировке целей <i>Help in drawing up an action plan and adjusting goals</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Совместно с пациентом разобрать возможные варианты и стратегии, направленные на изменение поведения <i>Work with the patient to review options and strategies for behaviour change</i> • Помощь пациенту в поиске источников социальной поддержки <i>Helping the patient find sources of social support</i> • Поощрять первые шаги <i>Encourage first steps</i>
<p>Стадия действий <i>Action stage</i></p> <p>Пациент пробует новые формы поведения <i>The patient tries new behavior</i></p>	<p>Поддержка первых действий пациента, направленных на изменение поведения <i>Supporting the patient's first actions to change behavior</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживать и подкреплять самостоятельность пациента <i>Maintain and reinforce patient self-dependence</i> • Привлекать ресурсы социальной поддержки <i>Engage social support resources</i> • Оказать помощь в определении препятствий изменения поведения <i>Help to identify barriers to behavior change</i> • Проговаривать вместе с пациентом преимущества долговременных изменений <i>Talk with the patient about the benefits of long-term change</i>

1	2	3
Стадия поддержания изменений <i>Maintaining change stage</i>	Поддержка в определении причин срывов и помощь в разработке стратегий по их преодолению и профилактике <i>Support in identification of the causes of disruptions and help in developing strategies to overcome them and prevent them</i>	<ul style="list-style-type: none"> Обсуждать возможности противостояния срывам <i>Discuss the possibilities of resisting breakdowns</i> Помочь составить план поддержки: семья, друзья, коллеги и др. <i>Help to create a support plan: family, friends, colleagues, etc.</i> Определить возможные стратегии преодоления срывов <i>Identify possible strategies for disruption overcoming</i>
Стадия срыва (не всегда) <i>Breakdown stage (not always)</i> Пациент возвращается к старым моделям поведения <i>The patient reverts to old patterns of behavior</i>	Помощь в подготовке к действиям, направленных на то, чтобы пациент не «застрял» на старых моделях поведения и не разочаровался в себе и своих силах <i>Help to prepare for actions aimed at ensuring that the patient does not get stuck on old patterns of behavior and does not become disappointed in himself and his strengths</i>	<ul style="list-style-type: none"> Проанализировать произошедший срыв <i>Analyze the failure that occurred</i> Эмоциональная поддержка пациента <i>Emotional support of the patient</i> Совместно оценить ситуации, которые имеют высокий риск спровоцировать возвращение к старым моделям поведения <i>Jointly assess situations that have a high risk of provoking a return to old patterns of behavior</i> Проанализировать все «за» и «против» для немедленного возвращения к попыткам изменения поведения <i>Analyze the pros and cons for an immediate return to attempts at behavior change</i>

2. Только сам пациент способен сформулировать и разрешить свою амбивалентность. Амбивалентность — это конфликт между неудовлетворенными потребностями и линиями поведения, которые направлены на удовлетворение данных потребностей. Каждая такая линия имеет как положительные, так и отрицательные стороны, которые с помощью психолога могут быть осознаны пациентом. Анализ противоречивых и запутанных потребностей является инструментом, который способен помочь пациенту научиться лучше понимать себя и своё поведение, стать более саморезультативным.

3. Прямое убеждение пациента является неэффективным способом разрешения противоречий. Убеждения пациента в «серьёзности» и «важности» проблемы не принесут ожидаемого успеха. Подобные действия могут лишь усилить сопротивление пациента и подавить его волю, потому в рамках КИ данная стратегия недопустима.

4. КИ должна быть направлена на получение пациентом информации о самом себе, в спокойном тоне. Не допускаются критика, споры с пациентом в рамках данного подхода.

5. Специалист может директивно направлять попытки пациента в анализе и стремлении разрешить амбивалентность. Согласно КИ, изменения проблемного поведения не произойдут в случае противоречивых потребностей либо недостаточного понимания всех имеющихся возможностей поведения. Таким образом, для постепенного развития процесса изменений необходимо направить усилия пациента в необходимую сторону.

6. Готовность к изменениям поведения отражает динамику межличностных взаимодействий, а не является какой-либо стабильной величиной. Особое внимание при работе методом КИ должно быть обращено на особенности мотивации либо на проявления сопротивления пациента. Возрастание сопротивления пациента может свидетельствовать о некорректной оценке готовности к изменениям.

7. Между специалистом и пациентом должны выстраиваться партнерские взаимоотношения, исключая вертикальную модель «эксперт-исполнитель». Специалисту следует уважать свободу воли пациента и свободу выбора в вопросах собственного поведения. Вера пациента в свои силы, его самоэффективность должны выступать ценностью для специалиста.

Основные принципы краткосрочной интервенции:

- признание свободы и самостоятельности пациента в его выборе;
- стремление понять и представить систему ценностей пациента;
- принятие точки зрения пациента, его мнения и позиции;
- внимательность и поощрение даже малейших проявлений признания пациентом наличия проблемы и стремлениям к ее изменению;
- мониторинг степени готовности пациента к каким-либо изменениям;
- избегание стратегий, провоцирующих развитие сопротивления пациента.

Метод краткосрочного психологического вмешательства базируется на описанном выше

подходе и, согласно ряду зарубежных исследований, выступает эффективным инструментом для модификации поведения в целом, а не только применительно к какому-либо конкретному заболеванию [25, 26].

При уролитиазе вмешательство направлено на соблюдение пациентом рекомендаций врача по профилактике рецидива. Всем больным МКБ, независимо от индивидуального риска рецидивирования, следует соблюдать профилактические меры. Для профилактики рецидивов мочекаменной болезни используются следующие диетологические стратегии: достаточное потребление жидкости, при котором суточный объем мочи составляет не менее 2-2,5 л, потребление белка 0,8-1 г/кг/сутки, ограничение на-

трия до 2300 мг/сутки, потребление пищевого кальция 1000-1200 мг/сутки, и другие (табл. 2) [4, 27].

Краткосрочное вмешательство чаще всего ограничивается несколькими беседами консультативно-просветительного характера, которые проводятся в лечебном учреждении.

При проведении КИ необходимо последовательно проводить:

- просвещение — предоставление информации, без каких-либо обвинений;
- возможность выбора;
- подчеркивание ответственности пациента за его выбор;
- эмпатическую поддержку пациента и выражение готовности ему помочь.

Таблица 2. Общие профилактические меры
Table 2. General preventive measures

Виды камней <i>Types of the stones</i>	Рекомендации <i>Recommendations</i>
Кальций-оксалатные камни <i>Calcium oxalate stones</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Рекомендован прием жидкости, который позволит достичь объема мочи не менее 2,5 л/сутки (уровень доказательности В) [35]. 2. Ограничение потребления поваренной соли до 4-5 г в день (натрия до 2300 мг) [35]. 3. Потребление кальция в пределах 1000-1200 мг в сутки [35]. 4. Потребление белка в пределах 0,8-1,0 г/кг/сут, предпочтителен белок растительного происхождения [4]. 5. Ограничение богатой пуринами пищи при гиперурикозурии [36, 37]. 6. Ограничение богатых оксалатами продуктов, особенно при гипероксалурии. <p><i>1. Fluid intake is recommended to achieve a urine volume of at least 2.5 L / day (level of evidence B) [35].</i></p> <p><i>2. Limiting consumption of table salt to 4-5 g per day (sodium to 2300 mg) [35].</i></p> <p><i>3. Consumption of calcium in the range of 1000-1200 mg per day [35].</i></p> <p><i>4. Protein consumption in the range of 0.8-1.0 g / kg/day, a protein of plant origin is preferable [4].</i></p> <p><i>5. Restriction of food rich in purines in hyperuricosuria [36, 37].</i></p> <p><i>6. Limiting oxalate-rich foods, especially with hyperoxaluria.</i></p>
Уратные камни <i>Urate stones</i>	<p>Ограничение богатой пуринами пищи [38]</p> <p>Рекомендуется богатая овощами и фруктами диета с целью повышения алкализации мочи [38]</p> <p>Снижение избыточного веса [39]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Limiting purine-rich foods [38]</i> 2. <i>A diet rich in vegetables and fruits is recommended to increase urine alkalization [38]</i> 3. <i>Reducing excess weight [39]</i>
Карбонатапатит, фосфат магния и аммония, урат аммония <i>Carbonatapatite, magnesium and ammonium phosphate, ammonium urate</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Рекомендуются сбалансированная смешанная диета [4] 2. Рекомендуются потреблять достаточное количество жидкости для дилуции и ацидофикации мочи [4, 40] <p><i>1. A balanced mixed diet is recommended [4]</i></p> <p><i>2. It is recommended to consume a sufficient amount of fluid for dilution and acidification of urine [4, 40]</i></p>
Цистиновые камни <i>Cystine stones</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Снижение потребления натрия до 2 грамм в сутки [41]. 2. Рекомендуются богатая овощами и фруктами диета с целью повышения алкализации мочи [38]. 3. Потребление достаточного количества жидкости для поддержания нахождения цистина в растворенной форме в моче с учетом его концентрации и ее pH [42]. <p><i>1. Reducing sodium intake to 2 grams per day [41].</i></p> <p><i>2. A diet rich in vegetables and fruits is recommended to increase urine alkalization [38].</i></p> <p><i>3. Consumption of sufficient fluid to maintain the presence of cystine in dissolved form in urine, taking into account its concentration and its pH [42].</i></p>

Главная задача краткосрочной интервенции заключается в проведении мероприятий, которые будут направлены на поддержание мотивации пациента следовать предписанной диете и соблюдению питьевого режима, с целью профилактики повторного камнеобразования. Фокусами психологической интервенции здесь выступают рекомендации, основанные на химическом анализе состава камня и повторное обращение с данными результатами для планирования дальнейшего лечения.

Краткосрочная интервенция состоит из следующих этапов:

1. Опрос.

Собирается информация о том, насколько пациент информирован о заболевании, о течении заболевания, необходимых мерах профилактики и существующих диетах; данные об актуальном образе жизни пациента, его диете и количестве выпиваемой жидкости в сутки, о готовности к изменению устоявшихся форм поведения, например, «Случалось ли Вам ранее работать над какой-нибудь новой привычкой? Как Вы это делали? Как долго это длилось? Понравилось ли Вам это?» и т.п. На данном этапе происходит сбор информации об актуальных целях и потребностях пациента, например, «Вы упоминали, что работа для Вас очень важна. Как Вы считаете, снижение риска рецидива способно для Вас снизить напряжение, связанное со страхом потери работы или страха, что вы не сможете выполнять свою работу как раньше?».

2. Обратная связь.

Информирование пациента должно происходить в безоценочной манере без запугивания и это усиливает не всегда осознаваемое сопротивление и эффективно только в краткосрочной перспективе давления. Данный этап целесообразно разделить на две стадии: предоперационную и послеоперационную. *До операции:* информирование пациента о заболевании, высокой частоте рецидивирования, индивидуальных факторах риска, ходе, ожидаемых результатах и возможных осложнениях хирургического вмешательства. *После хирургического удаления камней* пациенту необходимо дать рекомендации по общим аспектам профилактики рецидива камнеобразования и дать план обследования для разработки индивидуальных мер профилактики. Такое обследование включает в себя определение химического состава камня, исследование уровня ионизированная кальция, мочевого кислоты, паратгормона и витамина Д 25 (ОН) в крови, определение суточного выделения оксалата, кальция, мочевого кислоты, магния, натрия, ци-

трата с мочой, определение диуреза и суточную рН-метрию. Нужно обсудить с пациентом необходимые меры предосторожности и возможные осложнения при их несоблюдении, важность выполнения анализа камня и влияние данной процедуры на дальнейшую терапию и её исход; повторно обсудить с пациентом особенности питания, способствующих снижению риска повторного камнеобразования.

3. Выработка рекомендаций.

Обсуждение возможных вариантов диеты или режима питания/питья, которые подбираются индивидуально, в зависимости от типа камня. Согласно принципам краткосрочного вмешательства, необходимо сделать акцент на том, что ответственность за принятие решения остаётся за пациентом, например, «Мы обсудили с Вами особенности Вашего заболевания и те меры, которых следует придерживаться. Однако, что делать – это Ваш выбор и решение исключительно за Вами. Я здесь только для того, чтобы помочь Вам».

4. Поддержка.

Определение конкретных целей и задач поведения, в зависимости от решения пациента. Например, договориться о конкретном количестве жидкости, которое пациент будет выпивать в сутки, каким образом он сможет достичь этой цели. «Вы говорите, что хотели бы увеличить количество потребляемой жидкости — какое количество было бы для Вас оптимальным при рекомендованном количестве не менее 2,5 литров? Что Вам потребуется, чтобы сделать это?».

5. Наблюдение.

При повторных обращениях пациента нужно оценить изменения в поведении, их характер; подкрепить достигнутые успехи. Предложить помощь в случае неудачи, например, «Мы обсуждали с Вами ранее, что количество потребляемой воды в сутки должно быть не менее 2,5 литров, Вы говорите, что иногда забываете выпить воду, это не страшно, главное продолжать следовать тому режиму, который Вы установили». В случае, если пациент указывает на невозможность следовать ранее установленному режиму, важно вернуться к обсуждению новой стратегии и поддержать мотивацию пациента следовать составленному плану, например, «Думаю, это здорово, что Вы работаете над изменением своего образа жизни и питания несмотря на то, что это сложно для Вас». Также обсуждается, что практически невозможно без срывов выработать новые привычки, что это часть цикла перестройки образа жизни.

Краткосрочные интервенции следует проводить в доброжелательном тоне, без каких-либо

оценок со стороны консультирующего специалиста в спокойной и расслабленной для пациента обстановке. Центральный элемент данной интервенции — фокусирование внимания пациента на увеличении количества потребляемой им жидкости, соблюдении выбранной ранее диетологической стратегии.

На этапе выработки рекомендаций имеет смысл также познакомить пациента с существующими мобильными приложениями, разработанными специально для пациентов с мочекаменной болезнью. Исследования как зарубежных, так и отечественных учёных показывают успешность данного метода. [28]. Единственным специализированным русскоязычным приложением для пациентов с мочекаменной болезнью является мобильное приложение StoneMD. Приложение позволяет оптимизировать диету и питьевой режим. Оно даёт возможность вести дневники потребляемой жидкости и продуктов с напоминанием о необходимости потребления жидкости, вести дневник pH мочи, содержит в себе справочный материал по содержанию камнеобразующих веществ в продуктах питания и калькулятор риска рецидивирования [29].

Важной составляющей частью коммуникации между врачом и пациентом являются Школы пациентов. Участие в Школах пациентов повышает уровень информированности пациентов, формирует осознанное отношение к своему заболеванию. Вовлечение самого пациента в процесс лечения повышает приверженность к лечению и улучшает прогноз заболевания. Распространение подобных программ в рамках страны соответствует современной концепции превентивной медицины [30, 31].

Предварительное краткосрочное вмешательство может повысить эффективность их использования. Однако здесь важно учитывать личность самого пациента, часто подобные приложения сложны в использовании для пациентов в возрасте, по причине того, что они не могут различать мелкий шрифт или не способны запомнить алгоритм использования приложения. Они могут быть успешно использованы для пациентов более молодого возраста. Важный аспект, который необходимо учитывать — обучение пациента: как вносить данные продуктов, рассчитывать рацион, установить напоминание и так далее, в зависимости от типа приложения. Даже опытные пользователи могут испытывать затруднения в использовании, что будет дополнительным стимулом отказа от них. Обучение пациента способно снизить риск отказа от использования девайса, а успешное внедрение приложения, в свою

очередь, будет выступать дополнительной стимуляцией пациента на пути к изменению устоявшихся форм поведения.

Другой позитивный аспект, связанный с использованием мобильных приложений и участия в Школах пациентов заключается в том, что здесь пациенты способны найти дополнительную информацию о заболевании, без использования сомнительных ресурсов, информация на которых зачастую может противоречить друг другу. Существует понятие «stone clinic effect» — большая приверженность врачам рекомендациям пациентов, регулярно посещающих уролога. Посещение пациентами Школ способствует поддержанию stone clinic effect [32].

В модификации поведения основная сложность заключается в том, что пациенту необходимо изменить уже давно устоявшиеся модели поведения и адаптировать их под существующие условия болезни. Даже следование таким простым, на первый взгляд, правилам, как увеличение количества выпиваемой жидкости, требует от пациента осознанного подхода, определенных усилий и упорства, чтобы данная модель поведения закрепилась и стала привычным действием. По этой причине достаточно часто наблюдаются срывы в процессе выработки новой привычки или поведения. Необходимо показать пациенту, что срывы могут происходить, но важнее в данной ситуации продолжать придерживаться новой стратегии, либо пересмотреть её и усовершенствовать. Нередко срывы приводят к тому, что пациент перестаёт верить в свои силы. Задача специалиста в этом случае — продемонстрировать пациенту данную ситуацию как получение опыта, а не как провал.

Ряд работ показал, что существует взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома и уровнем приверженности терапии [18]. В случае с мочекаменной болезнью, чаще всего, речь идёт о почечной колике. Согласно исследованиям, пациенты, которые при отхождении камня испытывали болевой синдром, были готовы принимать препараты в течение длительного времени, чтобы избежать повторного эпизода почечной колики либо операции по удалению камней [33]. Однако, после купирования боли или наступлении первых успехов лечения, уровень приверженности терапии также способен снизиться. В отличие от пациентов с впервые возникшей почечной коликой, пациенты с тяжелым рецидивным течением мочекаменной болезни действительно готовы соблюдать рекомендации в течение длительного времени. Целесообразно начинать работу с пациентом по увеличению

уровня приверженности терапии, сразу после операции или болевого приступа. Данный фактор может послужить дополнительным стимулом для пациента, чтобы начать изменения устоявшегося образа жизни [28].

Даже при работе с группой пациентов, у которых болевые переживания были достаточно давно, тот факт, что однажды они уже испытали подобный опыт, может стать достаточно мощным фактором для изменений поведения. При актуализации в памяти данных переживаний, например, на этапе сбора информации, нужно попросить пациента подробно описать первый или последний эпизод почечной колики. Необходимо задавать открытые вопросы о переживаниях пациента на тот момент, а не запугивать его повторением эпизода.

Основными факторами, способствующими камнеобразованию, являются: 1) высокая концентрация в моче кристаллообразующих веществ, таких как кальций, оксалаты, мочевая кислота, и 2) низкая концентрация веществ, препятствующих кристаллизации (цитрат). Выбор продуктов питания может как снизить риск рецидива у пациентов с мочекаменной болезнью, так и повысить его. Поэтому соблюдение пациентом диетологической стратегии – это ключевой фактор профилактики камнеобразования [34].

Объяснение принципов питания простым языком без использования медицинских терминов, а также фокусирование внимания на включении определенных продуктов питания, а не на запретах, повышает приверженность пациента к проводимой терапии. В случае, если пациент способен пользоваться мобильным приложением, то следует использовать его, упрощения процесса подсчета и подбора продуктов. Если у пациента нет возможности использовать приложения, необходимо совместно составить схему питания и обсудить детали следования ей. В идеале, выбор диетологической стратегии и сопровождение пациента должны осуществляться

врачом-диетологом. Однако, в связи с дефицитом таких специалистов, соблюдение общих рекомендаций по питанию при мочекаменной болезни также помогает снизить риск повторного камнеобразования.

Необходимо обсудить с пациентом конкретные стратегии для обеспечения питьевого режима. Например, пациент может подготовить ёмкость объёмом в два литра, которые в течение дня необходимо выпивать. Другая рекомендация может касаться наблюдения за цветом выделяемой мочи, и в случае, если она становится темной, это будет сигналом для пациента к необходимости увеличить объём потребляемой жидкости [28].

На этапе поддержания изменений поведения следует уточнить у пациента, возникали ли у него сложности в применении составленной схемы, и при их наличии провести необходимые корректировки и дополнительное информирование.

Заключение

Рассмотрев основные проблемы приверженности терапии у пациентов с мочекаменной болезнью, следует отметить, что внедрение методов краткосрочной психотерапевтической интервенции может являться перспективным методом повышения уровня приверженности терапии. Направленное применение данного метода в сочетании с относительной простотой его использования в клинике позволяет широко его внедрить в работу в лечебных учреждениях, ускорить процесс адаптации пациента к новым условиям жизнедеятельности, в перспективе снизить процент рецидивирования мочекаменной болезни.

На базе клиники урологии ПСПбГМУ им. Павлова планируется проведение проспективного исследования с участием клинического психолога и диетолога для оценки эффективности данного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геворкян А.Р. Анализ урологической заболеваемости взрослого населения г. Москвы за 2006-2015 гг. *Медицина в Кузбассе*. 2017;16(2):49-53. eLIBRARY ID: 29442473.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просянкин М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., Никушина А.А., Шадеркина В.А. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации 2005-2016 годы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;(4): 4-14. eLIBRARY ID: 36802629.
3. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol*. 2000;13(3):S45-50. PMID: 11132032.

REFERENCES

1. Gevorgyan A.R. Analysis of urological morbidity in the adult population Moscow for the years 2006-2015. 2017;16(2):49-53. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29442473.
2. Apolihin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., Nikushina A.A., Shaderkina V.A. Urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Experimental and clinical urology*. 2018;(4): 4-14. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36802629.
3. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol*. 2000;13(3):S45-50. PMID: 11132032.
4. *Urolithiasis*: trans. from English. Ed. Grigoriev. European Association of Urology, 2015. -- 97 p.

4. Türk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Straub M., Seitz C. *Мочекаменная болезнь*: пер. с англ. Под ред. Григорьева. Европейская ассоциация урологов, 2015. – 97 с.
5. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol.* 1996;155(3):839-843. PMID: 8583588
6. van Drongelen J, Kiemeny LA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Impact of urometabolic evaluation on prevention of urolithiasis: a retrospective study. *Urology.* 1998;52(3):384-91. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00201-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00201-5)
7. Khambati A, Matulewicz RS, Perry KT, Nadler RB. Factors Associated with Compliance to Increased Fluid Intake and Urine Volume Following Dietary Counseling in First-Time Kidney Stone Patients. *J Endourol.* 2017;31(6):605-610. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0836>
8. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196(4286):129-36. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
9. Deyo RA. Early diagnostic evaluation of low back pain. *J Gen Intern Med.* 1986;1(5):328-38. <https://doi.org/10.1007/BF02596214>
10. Солодихин А.В., Трубникова О.А., Серый А.В., Яницкий М.С., Барбараш О.Л. Взаимосвязь психологических характеристик внутренней картины болезни и копинг-поведения пациентов с ишемической болезнью сердца с показателями их смысложизненных ориентаций. *Казанский медицинский журнал.* 2019;100(2):214-220. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-214>
11. Вассерман Л.И., Чугунов Д.Н., Щелкова О.Ю. Соотношение субъективных и объективных факторов в процессе формирования внутренней картины болезни и совладающего поведения. *Консультативная психология и психотерапия.* 2019;27(2):82–94. <https://doi.org/10.17759/cpp.2019270206>
12. Сирота Н.А., Московченко Д.В. Психодиагностика страха прогрессирования заболевания: результаты апробации русскоязычной версии опросника страха прогрессирующего заболевания. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2014;(4):86-91. eLIBRARY ID: 23342254
13. Вагайцева МВ, Караваева ТА, Васильева АВ, Чулкова ВА, Носов АК. Психологические механизмы формирования отношения к заболеванию у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Урологические ведомости.* 2018;8(3):53-66. <https://doi.org/10.17816/uroved8353-66>
14. Ташлыков В.А. *Внутренняя картина болезни при неврозах и ее значение для терапии и прогноза* / Под общ. ред. Н. Г. Незнанова; авт.-сост.: А.В. Васильева, Т.А. Караваева. СПб.: ООО Издательский дом «Алеф-Пресс», 2019.
15. Васильева АВ, Караваева ТА, Мизинова ЕБ, Ташлыков ВА, Чехлатый ЕИ. Разработка конструкта внутренней картины болезни для оптимизации медико-психологической реабилитации. *Экология человека.* 2019;(12):32-39. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-12-32-39>
16. Leventhal H., Brissette I., Leventhal E.A. *The common-sense model of self-regulation of health and illness. The self-regulation of health and illness behavior.* New York: Routledge. 2003.
17. Murphy N, Canales M. A critical analysis of compliance. *Nurs Inq.* 2001;8(3):173-81. PMID: 11882216.
18. Hayden B. *Enhancing Medication Adherence: The Public Dilemma.* Springer Healthcare Communications. 2012.
19. Babor TF, McRee BG, Kassebaum PA, Grimaldi PL, Ahmed K, Bray J. Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment (SBIRT): toward a public health approach to the management of substance abuse. *Subst Abuse.* 2007;28(3):7-30. https://doi.org/10.1300/J465v28n03_03
20. McCauley LR, Dyer AJ, Stern K, Hicks T, Nguyen MM. Factors influencing fluid intake behavior among kidney stone form-
5. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol.* 1996;155(3):839-843. PMID: 8583588
6. van Drongelen J, Kiemeny LA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Impact of urometabolic evaluation on prevention of urolithiasis: a retrospective study. *Urology.* 1998;52(3):384-91. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00201-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00201-5)
7. Khambati A, Matulewicz RS, Perry KT, Nadler RB. Factors Associated with Compliance to Increased Fluid Intake and Urine Volume Following Dietary Counseling in First-Time Kidney Stone Patients. *J Endourol.* 2017;31(6):605-610. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0836>
8. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196(4286):129-36. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
9. Deyo RA. Early diagnostic evaluation of low back pain. *J Gen Intern Med.* 1986;1(5):328-38. <https://doi.org/10.1007/BF02596214>
10. Solodukhin A.V., Trubnikova O.A., Seryy A.V., Yanitskiy M.S., Barbarash O.L. Relationship of psychological characteristics of the perception of illness and the coping strategies of patients with coronary artery disease with the indicators of their purpose-in-life orientation. *Kazan medical journal.* 2019;100(2):214-220. (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-214>
11. Wasserman L.I., Chugunov D.N., Schyolkova O.Yu. Relationships of Subjective and Objective Factors in the Process of Forming the Internal Picture of the Disease and Coping Behavior. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya = Counseling Psychology and Psychotherapy.* 2019;27(2):82–94. (In Russ) <https://doi.org/10.17759/cpp.2019270206>
12. Sirota N.A., Moskovchenko D.V. Psychodiagnostics of fear of disease progression: results of testing the Russian-language version of the fear of disease progression questionnaire. *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev.* 2014;(4):86-91. (in Russ.) eLIBRARY ID: 23342254
13. Vagaytseva MV, Karavaeva TA, Vasileva AV, Chulkova VA, Nosov AK. Psychological mechanisms in the formation of attitude toward the disease among patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology reports (St. - Petersburg).* 2018;8(3):53-66. <https://doi.org/10.17816/uroved8353-66>
14. Tashlykov V.A. *The internal picture of the disease in neuroses and its significance for therapy and prognosis.* / Ed. N. G. Neznanova; author-comp.: A.V. Vasilieva, T.A. Karavaeva. SPb.: LLC Publishing House "Alef-Press", 2019. (in Russ.)
15. Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Mizinova E.B., Tashlykov V.A., Chekhlaty E.I. Construct development of the internal picture of the disease for optimization of medical and psychological rehabilitation. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2019;(12):32-39. (in Russ.) <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-12-32-39>
16. Leventhal H., Brissette I., Leventhal E.A. *The common-sense model of self-regulation of health and illness. The self-regulation of health and illness behavior.* New York: Routledge. 2003.
17. Murphy N, Canales M. A critical analysis of compliance. *Nurs Inq.* 2001;8(3):173-81. PMID: 11882216.
18. Hayden B. *Enhancing Medication Adherence: The Public Dilemma.* Springer Healthcare Communications. 2012.
19. Babor TF, McRee BG, Kassebaum PA, Grimaldi PL, Ahmed K, Bray J. Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment (SBIRT): toward a public health approach to the management of substance abuse. *Subst Abuse.* 2007;28(3):7-30. https://doi.org/10.1300/J465v28n03_03
20. McCauley LR, Dyer AJ, Stern K, Hicks T, Nguyen MM. Factors influencing fluid intake behavior among kidney stone form-

- agement of substance abuse. *Subst Abus.* 2007;28(3):7-30. https://doi.org/10.1300/J465v28n03_03
20. McCauley LR, Dyer AJ, Stern K, Hicks T, Nguyen MM. Factors influencing fluid intake behavior among kidney stone formers. *J Urol.* 2012;187(4):1282-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.11.111>
 21. *Психология здоровья: Учебник для вузов.* Под ред. Г. С. Никифорова. СПб.: Питер, 2006.
 22. Харькова О.А., Соловьев А.Г., Одланд Й.О. Биопсихосоциальный подход при изучении личности женщин с разным курительным поведением во время беременности. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева.* 2019;(3):86-92. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-3-86-92>
 23. Рассказова Е.И. Саморегуляция в психологии здоровья и клинической психологии. *Вопросы психологии.* 2012;1:75-82. eLIBRARY ID: 18906630
 24. Бурина Е. А. *Фетальный алкогольный синдром. Женское психическое здоровье от истерии к гендерно-сенситивному подходу.* Под общ. ред. Н. Г. Незнанова; авт.-сост.: А.В. Васильева, Т.А. Караваева. СПб.: ООО Издательский дом «Алеф-Пресс», 2018.
 25. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C. *Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking: A Manual for Use in Primary Care.* Geneva: WHO, 2001.
 26. Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Johnson K, London R. Brief physician advice for problem alcohol drinkers. A randomized controlled trial in community-based primary care practices. *JAMA.* 1997;277(13):1039-45. PMID: 9091691.
 27. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int.* 2012;109(7):1082-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x>
 28. Kok DJ. The preventive treatment of recurrent stone-formation: how can we improve compliance in the treatment of patients with recurrent stone disease? *Urolithiasis.* 2016;44(1):83-90. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0842-9>
 29. Гаджиев Н.К., Бровкин С.С., Григорьев В.Е., Дмитриев В.В., Малхасян В.А., Шкарупа Д.Д., Писарев А.В., Мазуренко Д.А., Обидняк В.М., Попов С.В., Тагиров Н.С., Король В.Д., Петров С.Б. Метафилактика мочекаменной болезни в смартфоне, Или mHEALTH по-русски. *Педиатр.* 2016;7(3):84-91. <https://doi.org/10.17816/PED7384-91>
 30. Концевая А.В., Спивак Е.Ю., Калинина А.М. Социально-экономическая эффективность Школ здоровья для больных ИБС в первичном звене здравоохранения. *Эффективная фармакология.* 2011;(12):92-97. eLIBRARY ID: 21651265
 31. Карпова И.П., Шильникова Н.Ф. Оценка эффективности деятельности профильной школы артериальной гипертензии. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2011;(3):13-15. eLIBRARY ID: 16755439
 32. Гаджиев Н.К., Горелов Д.С., Акопян Г.Н., Гелиг В.А., Иванов А.О., Петров С.Б., Крюкова Н.Ю., Рева С.А., Пономарева Ю.А., Аль-Шукри А.С., Мищенко А.А., Когай М.А., Васильев В.Н., Чернышева Д.Ю., Обидняк В.М., Макарян В.А., Писарев А.В., Закуцкий А.Н., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э., Корнеев И.А., Аль-Шукри С.Х. «Школы пациентов» с мочекаменной болезнью и заболеваниями предстательной железы. *Вестник урологии.* 2020;8(1):110-120. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-1-110-120>
 33. Bensalah K, Tuncel A, Raman JD, Bagrodia A, Pearle M, Lotan Y. How physician and patient perceptions differ regarding medical management of stone disease. *J Urol.* 2009;182(3):998-1004. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.025>
 34. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones. *J Urol.* 2012;187(4):1282-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.11.111>
 21. Nikiforova G.S. eds. *Health Psychology: Textbook for Universities.* SPb.: Peter, 2006. (in Russ.)
 22. Kharkova O.K., Soloviev A.G., Odland J.O. Biopsychosocial approach in studying the personality of women with different smoking behavior during pregnancy. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2019;(3):86-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-3-86-92>
 23. Rasskazova E. I. Self-regulation in health psychology and clinical psychology. *Psychology issues.* 2012;1:75-82. (in Russ.) eLIBRARY ID: 18906630
 24. Burina E.A. *Fetal alcohol syndrome. Women's mental health from hysteria to a gender-sensitive approach.* SPb.: LLC Publishing House "Alef-Press", 2018 (in Russ.)
 25. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C. *Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking: A Manual for Use in Primary Care.* Geneva: WHO, 2001.
 26. Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Johnson K, London R. Brief physician advice for problem alcohol drinkers. A randomized controlled trial in community-based primary care practices. *JAMA.* 1997;277(13):1039-45. PMID: 9091691.
 27. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int.* 2012;109(7):1082-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x>
 28. Kok DJ. The preventive treatment of recurrent stone-formation: how can we improve compliance in the treatment of patients with recurrent stone disease? *Urolithiasis.* 2016;44(1):83-90. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0842-9>
 29. Gadzhiev N.K., Brovkin S.S., Grigoryev V.E., Dmitriev V.V., Malkhasyan V.A., Shkarupa D.D., Pisarev A.V., Mazurenko D.A., Obidnyak V.M., Popov S.V., Tagirov N.S., Korol V.D., Petrov S.B. Metaphylaxis Of Stone Disease In Smartphone Or Russian mHEALTH. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2016;7(3):84-91. (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED7384-91>
 30. Kontsevaya A.V., Spivak E.Yu., Kalinina A.M. Socio-economic efficiency of health schools for patients with coronary artery disease in primary health care. *Effective pharmacotherapy.* 2011;(12):92-97. (in Russ.) eLIBRARY ID: 21651265
 31. Karpova I.P., Shilnikova NF Evaluation of the effectiveness of the profile school of arterial hypertension. *Far Eastern medical journal.* 2011; (3): 13-15. (in Russ.) eLIBRARY ID: 16755439
 32. Gadzhiev N.K., Gorelov D.S., Akopyan G.N., Gelig V.A., Ivanov A.O., Petrov S.B., Kryukova N.U., Reva S.A., Ponomareva Yu.A., Al-Shukri A.S., Mischenko A.A., Kogai M.A., Vasiliev V.N., Chernysheva D.Yu., Obidnyak V.M., Makar'in V.A., Pisarev A.V., Zakuckij A.N., Kuzmin I.V., Amdiy R.E., Korneyev I.A., Al-Shukri S.H. «Schools for Patients» with Urolithiasis and Prostatic Diseases. *Urology Herald.* 2020;8(1):110-120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-1-110-120>
 33. Bensalah K, Tuncel A, Raman JD, Bagrodia A, Pearle M, Lotan Y. How physician and patient perceptions differ regarding medical management of stone disease. *J Urol.* 2009;182(3):998-1004. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.025>
 34. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney

- stones in women. *Ann Intern Med.* 1997;126(7):497-504. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-7-199704010-00001>
35. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, Monga M, Penniston KL, Preminger GM, Turk TM, White JR; American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):316-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
36. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, Monga M, Wilt TJ. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2009;56(1):72-80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.031>
37. Siener R, Ebert D, Nicolay C, Hesse A. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int.* 2003;63(3):1037-43. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00807.x>
38. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, Ridolo E, Guerra A, Allegri F, Novarini A, Borghi L. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int.* 2004;66(6):2402-10. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66029.x>
39. Shavit L, Ferraro PM, Johri N, Robertson W, Walsh SB, Moochhala S, Unwin R. Effect of being overweight on urinary metabolic risk factors for kidney stone formation. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):607-13. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu350>
40. Вощула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. ВЭВЭР, 2006.
41. Ng CS, Strem SB. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol.* 1999;13(9):647-51. <https://doi.org/10.1089/end.1999.13.647>
42. Biyania C.S., Cartledge J.J. Cystinuria—Diagnosis and Management Author links open overlay panel. *EAU-EBU Update Series.* 2006;4(5):175-183 <https://doi.org/10.1016/j.eeus.2006.06.001>
- Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):316-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
36. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, Monga M, Wilt TJ. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2009;56(1):72-80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.031>
37. Siener R, Ebert D, Nicolay C, Hesse A. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int.* 2003;63(3):1037-43. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00807.x>
38. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, Ridolo E, Guerra A, Allegri F, Novarini A, Borghi L. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int.* 2004;66(6):2402-10. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66029.x>
39. Shavit L, Ferraro PM, Johri N, Robertson W, Walsh SB, Moochhala S, Unwin R. Effect of being overweight on urinary metabolic risk factors for kidney stone formation. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):607-13. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu350>
40. Voshchula V.I. *Urolithiasis: etiotropic and pathogenetic treatment, prevention.* VEVER, 2006. (in Russ.)
41. Ng CS, Strem SB. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol.* 1999 Nov;13(9):647-51. <https://doi.org/10.1089/end.1999.13.647>
42. Biyania C.S., Cartledge J.J. Cystinuria—Diagnosis and Management Author links open overlay panel. *EAU-EBU Update Series.* 2006;4(5):175-183 <https://doi.org/10.1016/j.eeus.2006.06.001>

Сведения об авторах

Нариман Казиханович Гаджиев – д.м.н.; руководитель отделения дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0002-6255-0193
e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

Анна Владимировна Васильева – д.м.н.; главный научный сотрудник отделения неврозов и психотерапии в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова
г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0002-5116-836X
e-mail: annavdoc@yahoo.com

Дарья Викторовна Зайцева – клинический психолог, аспирант факультета психологии СПбГУ
г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0003-2517-9767
e-mail: dashazaitseva.psy@gmail.com

Дмитрий Сергеевич Горелов – врач-уролог отделения дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии НИЦ

Information about the authors

Nariman K. Gadjiev – M.D., Dr.Sc.(M);
Head, ESWL and Endovideosurgery Division, Research Center of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University
ORCID iD 0000-0002-6255-0193
e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

Anna V. Vasilieva – M.D., Dr.Sc.(M); Chief Researcher, Neuroses and Psychotherapy Division, V.M. Bekhterev St. Petersburg Research Psychoneurological Institute; Prof.of Dept. of Psychotherapy, Medical Psychology and Sexology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University
ORCID iD 0000-0002-5116-836X
e-mail: annavdoc@yahoo.com

Daria V. Zaitseva – Clinical Psychologist, Postgrad. Student, Faculty of Psychology, St. Petersburg State University
ORCID iD 0000-0003-2517-9767
e-mail: dashazaitseva.psy@gmail.com

Dmitry S. Gorelov – M.D.; Urologist, ESWL and Endovideosurgery Division, Research Center of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University
ORCID iD 0000-0002-7592-8167
e-mail: dsgorelov@mail.ru

Vitaliy A. Gelig – M.D.; Urologist, ESWL and Endovideosurgery Division, Research Center of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0002-7592-8167

e-mail: dsgorelov@mail.ru

Виталий Аркадьевич Гелиг – врач-уролог отделения
дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии НИЦ
урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0003-4876-183X

e-mail: vgelig@yandex.ru

Владимир Михайлович Обидняк – врач-уролог отделе-
ния дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии
НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павло-
ва Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0002-7095-9765

e-mail: v.obidniak@gmail.com

Марина Александровна Когай – к.м.н.; врач-диетолог
научно-клинического и образовательного центра гастро-
энтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0002-6816-6491

e-mail: marinakoge@yandex.ru

Сергей Борисович Петров – д.м.н., профессор; руково-
дитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.
Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0003-3460-3427

e-mail: petrov-uro@yandex.ru

ORCID iD 0000-0003-4876-183X

e-mail: vgelig@yandex.ru

Vladimir M. Obidnyak – M.D.; Urologist, ESWL and
Endovideosurgery Division, Research Center of Urology,
Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0002-7095-9765

e-mail: v.obidniak@gmail.com

Marina A. Kogai – M.D., Cand. Sc. (M); Nutritionist, Scientific
& Clinical and Educational Center of Gastroenterology and
Hepatology, St. Petersburg State University

ORCID iD 0000-0002-6816-6491

e-mail: marinakoge@yandex.ru

Sergey B. Petrov – M.D., Dr. Sc. (M); Full Prof.; Head, Research
Center of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical
University

ORCID iD 0000-0003-3460-3427

e-mail: petrov-uro@yandex.ru

© А.Д. Кочкин, 2020
УДК 616.61-089.86:616.381-072.1
DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-134-137
ISSN 2308-6424



Интраоперационная нефростомия при лапароскопии

Алексей Д. Кочкин^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Нижний Новгород»
603140, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Ленина, д. 18

В статье рассмотрен вариант установки нефростомического дренажа во время лапароскопических вмешательств на верхних мочевыводящих путях. Описаны основные принципы и наиболее эргономичная, с точки зрения автора, технология этой манипуляции, видео которой доступно по ссылке: <https://youtu.be/5eox5YWYe44>

Ключевые слова: лапароскопия; пункционная нефростомия

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.08.2020. **Принята к публикации:** 08.10.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Алексей Дмитриевич Кочкин; тел.: +7 (910) 396-99-38; e-mail: kochman@bk.ru

Для цитирования: Кочкин А.Д. Интраоперационная установка внутреннего мочеточникового стента при лапароскопических вмешательствах. *Вестник урологии*. 2020;8(3):134-137. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-134-137>

Intraoperative nephrostomy during laparoscopic procedures

Alexey D. Kochkin^{1,2}

¹Privolzhskiy Research Medical University
603950, Russian Federation, Nizhniy Novgorod, 10/1 Minina and Pozharskogo Sq.

²Nizhny Novgorod Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine»
603140, Russian Federation, Nizhniy Novgorod, 18 Lenin Ave.

An option of nephrostomy drain placement during laparoscopic upper urinary tract procedures is described herein “Tips & Tricks” manner. Author’s “Lifhack” to make this manipulation easier is also presented (video is available at <https://youtu.be/5eox5YWYe44>).

Key words: laparoscopy; nephrostomy

Disclosure: The study did not have sponsorship. The author declares no conflict of interest.

Received: 10.08.2020. **Accepted:** 08.10.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Alexey D. Kochkin; tel.: +7 (910) 396-99-38; e-mail: kochman@bk.ru

For citation: Kochkin A.D. Intraoperative nephrostomy during laparoscopic procedures. *Urology Herald*. 2020;8(3):134-137. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-134-137>

Эволюционировав от широкой люмботомии “ad oculus” до чрескожного прокола под ультразвуковым наведением, нефростомия — пожалуй, самый эффективный метод дренирования верхних мочевых путей. Являясь одним из наиболее распространённых ви-

дов деривации мочи, непосредственно во время лапароскопических интервенций она используется крайне редко. Как правило, почку пунктируют либо до основного вмешательства, либо — после него: либо для подготовки к операции, либо — для коррекции её осложнений [1–3]. Оставим об-

суждение тому причин, но как быть, если такая необходимость возникает прямо по ходу хирургического манёвра? Каждый из тех, кто попадает в подобную ситуацию, даёт свой ответ на этот вопрос. Личный опыт привел к появлению следующего способа. Итак, абстрагируемся от показаний и рассмотрим лишь технические аспекты этой, в общем немудрёной, на первый взгляд, манипуляции. Для её реализации интраоперационно и лапароскопически, не нужны никакие специальные приспособления: ничего того, чего нет в обычном наборе инструментов. Потребуется лишь вскрытая лоханка, диссектор и дренажная трубка.

После осмотра через раскрытую лоханку её полости, выбирается та чашечка, дренирование через которую хирург сочтёт наиболее эргономичным. Ею окажется задняя, причём, средней или нижней группы. К форниксу подводится диссектор (расположенный в эпигастральном рабочем троакаре), которым перфорируют почку и всю толщу поясничной области. Да, именно пронзают тело пациента насквозь изнутри наружу (рис. 1–3). После чего, захватив браншами лоханочный конец нефростомы, её заводят в брюшную полость так, как принято устанавливать страховые дренажи в открытой хирургии. Манипулируя трубкой снаружи: вращая её вокруг оси, проталкивая внутрь или наоборот, подтягивая на себя, позиционируют завиток в лоханке (рис. 4). Вот, собственно, и всё. Быстро и эффективно (видео доступно по ссылке: <https://youtu.be/5eox5YWYe44>). На этом можно бы и закончить, поскольку основные шаги описаны, однако наличие некоторых нюансов не позволяет это сделать...

Конечно, не каждую операцию хирург планирует сочетать с нефростомией. Порой, она предпринимается в каких-то особенных, непредвиденных, ситуациях, что требует нестандартных решений. Поэтому, было бы неплохо взять себе за правило, на всякий случай, включать зону возможного дренирования в предоперационную обработку хирургического поля. И учитывать это при укладке больного на столе: не заслонять поясничную область плотно приведённой к туловищу рукой, боковым упором или пассивным электродом.

Прежде чем исполнить, описанное действие, должно определить направление его и спроецировать предполагаемую зону выкола. Для этого, подведя инструмент к выбранной чашечке, выполняют обзорную лапароскопию общим планом. Учитывая угол атаки инструмента, мысленно продлевают его вектор. При этом снаружи,

свободной рукой, осуществляют пальпацию поясничной области, проминая брюшную стенку так, чтоб было заметно на экране монитора. Перед тем, как произвести прокол, нужно сопоставить эти координаты, сделав акцент на рёберной дуге, ибо уперевшись в кость, можно не только повредить сосудисто-нервный пучок, но и пройти через плевральный синус. Особенной осторожности заслуживают астеники, у которых он, как правило, расположен довольно низко и может попасть в проекцию прокола. Последнее, в общем, не жизнеопасно, но чревато гемо- или уриноотораксом... А как поступить, если воображаемая траектория манёвра чем-то не устраивает: скажем, предполагаемая точка выхода диссектора наружу расположена скорее ближе к позвоночнику, чем к поясничной области или в том же межреберье? Есть два простых решения. Так, приподнимая или опуская почку на инструменте в рамках её физиологической подвижности, обычно удаётся выбрать удобную позицию для реализации задуманного. Но если, по каким-то причинам этого окажется недостаточно, следует просто изменить наклон глассы и либо воспользоваться другим троакаром, например, предназначенным для ретракции печени, либо вообще установить новый и в другом месте.

Продолжая обсуждение тонкостей, необходимо акцентировать внимание на браншах перфорирующего инструмента: его кончик не должен быть слишком острым, равно как и слишком тупым. Сложилось впечатление, что и в первом и во втором вариантах травма паренхимы сопровождается более интенсивным кровотечением. Последнее, обычно, незначительно и останавливается самостоятельно. Но не всегда, особенно при истончении почечной ткани вследствие гидронефроза. При таком внутрилоханочном кровоистечении, что не позволяет продолжить работу, надлежит завести в брюшную полость марлевую салфетку, тампонировать ею полость лоханки и приостановить операцию. Небольшая пауза даст возможность хирургам передохнуть, а транексамовой кислоте, введённой анестезиологами, подействовать. Иногда помогает компрессия собственно завитком нефростомы: подтащив его непосредственно в кровоточащую чашечку, выполняют лёгкое натяжение, следя за тем, чтоб не удалить дренаж совсем. А если в его качестве использовать катетер Фолея малого калибра, то после наполнения баллончика раствором подобная манипуляция позволит решить проблему. По завершении основного этапа, лоханку отмывают от сгустков и ушивают.

Относительно нефростомического дренажа, предлагаемая технология позволяет пользоваться любыми вариантами: от официальных до импровизированных. Единственное условие: диаметр трубчатого дренажа должен соответствовать размеру диссектора. Если он будет значительно меньше, то возрастает риск кровотечения. При противоположной ситуации, преодоление толщи брюшной стенки будет затруднительным и, скорее всего, успехом не увенчается. Ну и, пожалуй, последнее: фиксация дренажа. Здесь две опасности. Первая — передавить просвет лигатурой. Поэтому, подшив к коже, проверяют его проходимость, вводя физраствор шприцем и контролируя процесс изнутри. Вторая — не подшить вовремя, возможна миграция дренажа при переключении больного.

Безусловно, несмотря на общие алгоритмы и однотипность, каждая операция отличается от такой же другой множеством мелочей, которые можно обсуждать бесконечно. Описанный способ, называемый «Ретроградной пункционной нефростомией», используется уже десять лет и прижился во многих операционных и не только нашей страны. Однако именно оригинальная рубрика «Лайфхак», открытая в предыдущем выпуске журнала внутренним стентированием, позволила наконец-то его опубликовать.



Рисунок 1. Пиелоскопия: выбор почечной чашки, через которую будет установлена нефростома
Figure 1. Pyeloscopy: the selection of the renal cup through which the nephrostomy tube will be inserted

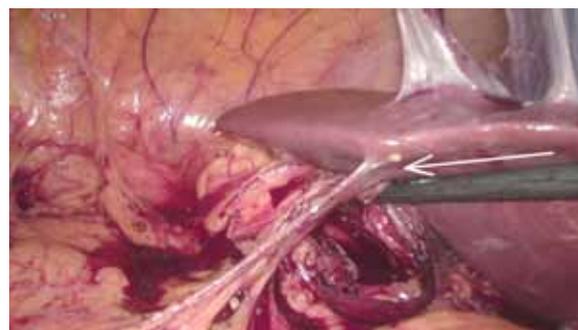


Рисунок 2. Через чашечку диссектором перфорируют почку и всю толщу тканей
Figure 2. The kidney and the entire tissue thickness are perforated through the calyx with a dissector



Рисунок 3. Диссектор проведён изнутри наружу
Figure 3. The dissector is guided from the inside to the outside



Рисунок 4. Захватив диссектором нефростомическую трубку, её погружают в лоханку
Figure 4. The nephrostomy tube is immersed in the pelvis by grasping it with a dissector

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернышева Д. Ю., Попов С. В., Орлов И. Н. Выбор метода и длительности дренирования чашечно-лоханочной системы почки после эндоуретеротомии у пациентов с ранее установленным нефростомическим дренажом и без такового. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;1:60-65. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2018-9-1-60-65>
2. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Новиков А.Б. Современные возможности улучшения качества жизни пациентов с внутренними стентами. *Урология*. 2018;2:134-140. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.2.134-140>

REFERENCES

1. Chernysheva D.Yu., Popov S.V., Orlov I.N. Choice of the method and duration of drainage of the calyx-pelvis kidney system after endoureterotomy in patients with and without previously established nephrostomy drainage. *Experimental and clinical urology*. 2018;1:60-65. (in Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2018-9-1-60-65>
2. Martov A.G., Ergakov D.V., Novikov A.B. Current prospects for improving the quality of life of patients with internal stents. *Urology*. 2018;2:134-140. (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2018.2.134-140>
3. Popov S.V., Orlov I.N., Martov A.G., Asfandiyarov F.R., Emelianenko A.V. Our experience of micropercutaneous nephro-

3. Попов С. В., Орлов И.Н., Мартов А.Г., Асфандияров Ф.Р., Емельяненко А.В. Наш опыт применения микроперкутанной нефролитотрипсии в лечении крупных камней. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;4:48-52. eLIBRARY ID: 36802640

lithotripsy application in the treatment large kidney stones. *Experimental & clinical urology*. 2018;4:48-52. (in Russ.) eLIBRARY ID: 36802640

Сведения об авторе

Алексей Дмитриевич Кочкин – к.м.н.; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; врач-уролог отделения урологии Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Нижний Новгород
ORCID iD 0000-0002-7242-377X
e-mail: kochman@bk.ru

Information about the author

Alexey D. Kochkin – M.D., Cand.Sc.(M); Assist., Dept. of Obstetrics and Gynecology, Privolzhskiy Research Medical University; Urologist, Urology Division, Nizhny Novgorod Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine»;
ORCID iD 0000-0002-7242-377X
e-mail: kochman@bk.ru