



Том 9
Выпуск 4
Декабрь 2021

Volume 9
Issue 4
December 2021

ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
СЕТЕВОЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2308-6424 ✧ UROVEST.RU

VESTNIK UROLOGII

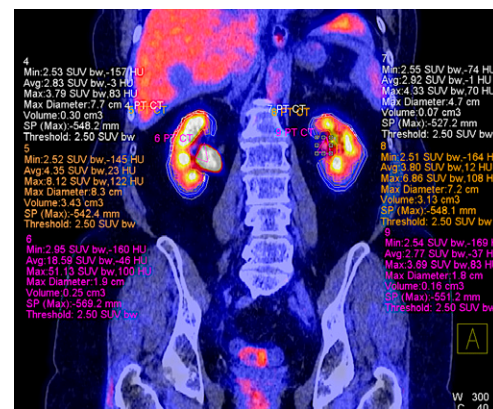
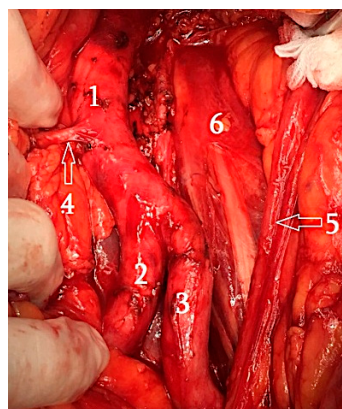
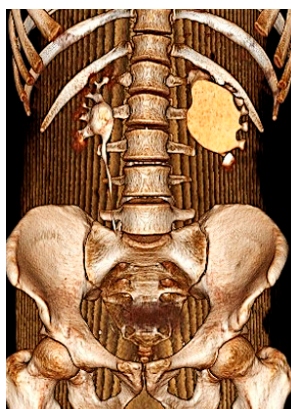
SCIENTIFIC AND
PRACTICAL REVIEWED
QUARTERLY NETWORK
JOURNAL

БРАХИТЕРАПИЯ I-125
И РОБОТИЗИРОВАННАЯ РАДИОТЕРАПИЯ
— МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

IODINE-125 BRACHYTHERAPY
AND ROBOTIC STEREOTACTIC
RADIOTHERAPY — TREATMENT
OPTIONS FOR PATIENTS WITH
LOCALIZED PROSTATE
CANCER

MULTIMODAL
THERAPY FOR
OLIGOMETASTATIC PROSTATE
CANCER: RESULTS FROM A
SINGLE-CENTRE STUDY



СОСТОЯНИЕ
КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ
И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-
АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМ
У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ
РАКОМ ПОЧКИ

THE FUNCTIONAL STATE
OF THE KALLIKREIN-KININ
AND RENIN-ANGIOTENSIN-
ALDOSTERONE SYSTEMS IN
PATIENTS WITH LOCALIZED
KIDNEY CANCER



УЧРЕДИТЕЛЬ

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

Том 9 №4 2021

UROVEST.RU

ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый
ежеквартальный
сетевой журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.И. Коган

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Р.С. Исмаилов к.м.н. (Ростов-на-Дону, Россия)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Мочекаменная болезнь
Сексуальное и репродуктивное здоровье
Реконструктивно-пластическая урология
Урологические инфекции и воспаление
Доброкачественная простатическая обструкция / СНМП
Роботическая хирургия / Лапароскопия
Онкоурология
Детская урология
Нейроурология / Урогинекология

Н.К. Гаджиев д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
И.А. Корнеев д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
С.В. Котов д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Е.В. Кульчавеня д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)
А.Г. Мартнов д.м.н., проф. (Москва, Россия)
В.Л. Медведев д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
С.А. Рева к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
В.В. Сизонов д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.Д. Шахрупа д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.Я. Алексеев д.м.н., проф. (Москва, Россия)
С.Х. Аль-Шукри д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Д.В. Бутнару к.м.н., доц. (Москва, Россия)
В.Ф. Виелэнд док. мед., почёт. док. наук, проф.-эмерит
(Регенсбург, Германия)
П.В. Глыбочко акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ф.М. Дж. Дебрюен док. мед., док. филос., проф.
(Арнем, Нидерланды)
Р.П. Джинович док. мед., док. филос. (Белград, Сербия)
А.Д. Каприн акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Г.Р. Касян д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Р.С. Козлов чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Смоленск, Россия)
А. Кутиков док. мед., проф. (Филадельфия, США)
О.Б. Лоран акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

В.Б. Матвеев чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
К.Г. Набер док. мед., док. филос., доц. (Мюнхен, Германия)
В.Н. Павлов чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)
Х.В. Поппель док. мед., док. филос., проф.-эмерит
(Лёвен, Бельгия)
Д.Ю. Пушкарёв акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
П. Тэнке док. мед., док. филос., проф. (Будапешт, Венгрия)
Э. Фридман док. мед., док. филос., доц.
(Тель-Авив, Израиль)
А. Хайденрайх док. мед., почёт. док. наук, проф.
(Кельн, Германия)
К.Р. Чапл док. мед., бак-р наук, почёт. проф.
(Шеффилд, Великобритания)
А.Б. Чхотуа д.м.н., проф. (Тбилиси, Грузия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф.А. Акилов д.м.н., проф. (Ташкент, Узбекистан)
Ю.Г. Аляев чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
И.И. Белоусов д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
С.И. Гамидов д.м.н., проф. (Москва, Россия)
В.П. Глухов к.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
В.В. Дутов д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Х.С. Ибишев д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
С.А. Красный чл.-корр. НАН РБ, д.м.н., проф.
(Минск, Беларусь)

И.В. Кузьмин д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
С.В. Минаев д.м.н., проф. (Ставрополь, Россия)
Ю.Л. Набока д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.А. Пессис док. мед., клин. проф. (Чикаго, США)
П. Рейблат док. мед. (Лос-Анджелес, США)
М.Б. Чибичян д.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
О. Шапиро (док. мед., доц. Сиракузы, США)
А.В. Шуляк д.м.н., проф. (Киев, Украина)
Л. Эльтерман док. мед., проф.-ассист. (Чикаго, США)

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)

Журнал ходит в перечень изданий,
рекомендованных Высшей аттестационной
комиссией (ВАК) для публикации основных
научных результатов диссертаций на
соискание учёных степеней кандидата и
доктора наук.

Технические редакторы:

Богданова Д.П., Соколова А.В.

ISSN 2308-6424

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

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

Дизайн, верстка – ИП Ютишев А.С.,
344004, Ростов-на-Дону, пл. Рабочая, 25.
Дата публикации в сети 26.12.2021 г. .2021 г.
Заказ № 1144.



FOUNDED BY

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

Vol. 9 №4 2021

UROVEST.RU

VESTNIK UROLOGII

Scientific and practical
reviewed quarterly
network journal

CHIEF EDITOR

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.
Mikhail I. Kogan
(Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY EDITOR

M.D., Cand.Sc.(Med) **Anna V. Ilyash** (Rostov-on-Don, Russia)

ASSISTANT EDITOR

M.D., Cand.Sc.(Med) **Ruslan S. Ismailov** (Rostov-on-Don, Russia)

ASSOCIATE SCIENTIFIC EDITORS

Urolithiasis
Sexual and Reproductive Health
Reconstructive Urology
Urological Infections and Inflammation
Benign Prostatic Obstruction / Lower Urinary Tract Symptoms
Robot-assisted Surgery / Laparoscopy
Oncological Urology
Pediatric Urology
Neurourology / Urogynecology

M.D. Dr.Sc.(Med) **Nariman K. Gadzhiev** (St. Petersburg, Russia)
M.D. Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Igor A. Korneev** (St. Petersburg, Russia)
M.D. Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Sergey V. Kotov** (Moscow, Russia)
M.D. Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Ekaterina V. Kulchavenya** (Novosibirsk, Russia)
M.D. Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Alexey G. Martov** (Moscow, Russia)
M.D. Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Vladimir L. Medvedev** (Krasnodar, Russia)
M.D. Cand.Sc.(Med) **Sergey A. Reva** (St. Petersburg, Russia)
M.D. Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Vladimir V. Sizonov** (Rostov-on-Don, Russia)
M.D. Dr.Sc.(Med) **Dmitry D. Shkarupa** (St. Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Boris Ya. Alekseev** (Moscow, Russia)
M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Salman Kh. Al-Shukri**
(St. Petersburg, Russia)
M.D., Cand.Sc.(Med), Assoc.Prof. **Denis V. Butnaru** (Moscow, Russia)
M.D., Dr. h.c., Emeritus Prof. **Wolf F. Wieland** (Regensburg, Germany)
Academician, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Peter V. Glybochko**
(Moscow, Russia)
M.D., Ph.D., Full Prof. (Urol.) **Frans M.J. Debruyne**
(Arnhem, Netherlands)
M.D., Ph.D. **Rados P. Djinoic** (Belgrade, Republic of Serbia)
Academician, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Andrey D. Kaprin**
(Moscow, Russia)
M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Gevorg R. Kasyan** (Moscow, Russia)
Corresp. Member, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Roman S. Kozlov**
(Moscow, Russia)
M.D., F.A.C.S., Prof. **Alexander Kutikov** (Philadelphia, PA, USA)

Academician, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Oleg B. Loran**
(Moscow, Russia)
Corresp. Member, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Vsevolod B. Matveev**
(Moscow, Russia)
M.D., Ph.D., Dr.Prof., Assoc.Prof. **Kurt G. Naber** (Munich, Germany)
Corresp. Member, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Valentin N. Pavlov**
(Ufa, Russia)
M.D., Ph.D., Emeritus Prof. **Hendrik Van Poppel** (Leuven, Belgium)
Academician, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Dmitry Yu. Pushkar**
(Moscow, Russia)
M.D., Ph.D., Full Prof. **Peter Tenke** (Budapest, Hungary)
M.D., Ph.D., Assoc.Prof. **Eddie Fridman** (Tel-Aviv, Israel)
M.D., Dr. h.c., Univ.-Prof. **Axel Heidenreich** (Cologne, Germany)
M.D., B.Sc, Honorary Prof., F.R.C.S., F.E.B.U. **Chapple R. Christopher**
(Sheffield, UK)
M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof. **Archil B.Chkhotua** (Tbilisi, Georgia)

EDITORIAL COUNCIL

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Farkhad A. Akilov** (Tashkent, Uzbekistan)
Corresp. Member, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Yuri G. Alyaev**
(Moscow, Russia)
M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Igor I. Belousov** (Rostov-on-Don, Russia)
M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Safar I. Gamidov** (Moscow, Russia)
M.D., Cand.Sc.(Med), Assoc. Prof. **Vladimir P. Glukhov**
(Rostov-on-Don, Russia)
M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Valeriy V. Dutov** (Moscow, Russia)
M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Khalid S. Ibishev** (Rostov-on-Don, Russia)
Corresp. Member, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Sergey A. Krasniy**
(Minsk, Republic of Belarus)

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Igor V. Kuzmin** (St. Petersburg, Russia)
M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Sergey V. Minaev** (Stavropol, Russia)
M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Yulia L. Naboka** (Rostov-on-Don, Russia)
M.D., Clinic. Prof. **Dennis A. Pessis** (Chicago, IL, USA)
M.D. **Polina Reyblat** (Los Angeles, CA, USA)
M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc. Prof. **Mikael B. Chibichyan**
(Rostov-on-Don, Russia)
M.D., Assoc. Prof. **Oleg Shapiro** (Syracuse, NY, USA)
M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. **Aleksandr V. Shulyak** (Kiev, Ukraine)
M.D., Assist. Prof. **Lev Elterman** (Chicago, IL, USA)

344022, Russia, Rostov-on-Don,
Nahichevsky 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 journal is put on the Higher
Attestation Commission (HAC) list
of leading peer-reviewed scientific
periodicals recommended to publish the
basic re-search results of candidate's and
doctor's theses.

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 - IP Utishev A.S.
344004, Russia, Rostov-on-Don,
Rabochaya square 25.
Published online 2021 December 26. Order 1144.

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ

В.В. Сизонов, А.Х.-А. Шидаев, М.И. Коган

- Эффективность пиелопластики при обструкции пиелoureтерального сегмента у детей — методики и параметры её оценки 5–12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.Б. Бердичевский, Б.А. Бердичевский, А.В. Романова, Ф.Р. Расулов, А.А. Налетов, С.В. Хилькевич, Е.И. Гутрова, А.Л. Болдырев, М.А. Корабельников

- Диагностическое значение ПЭТ / КТ при воспалительных заболеваниях почек и мочевого пузыря 13–20

Ш.Н. Галимов, Ю.Ю. Громенко, И.Д. Громенко, К.Ш. Галимов, И.Р. Гилязова, Э.Ф. Галимова

- Влияние биологически активных добавок на основе L-карнитина на свободнорадикальные процессы в модельных системах 21–29

С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, А.Х. Тамбиев, А.О. Токарева, В.В. Чаговец, Т.Б. Бицоев, Н.Л., Стародубцева, А.Ю. Попова, В.Е. Франкевич

- Липидный профиль семенной плазмы при необструктивной азооспермии с остановкой созревания сперматозоидов 30–39

Е.А. Киприянов, П.А. Карнаух, И.А. Важенин, Е.Я. Мозерова, А.В. Важенин

- Брахитерапия I-125 и роботизированная радиотерапия — методы лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы 40–50

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

- Возможности периферической магнитной нейромодуляции в лечении симптомов нижних мочевых путей у мужчин 51–59

В.В. Митусов, М.И. Коган, З.А. Мирзаев, В.П. Глухов, Б.Г. Амирбеков

- Минимизация рисков сужения в зонах анастомозирования буккального графта с нативной уретрой при хирургии протяжённых стриктур спонгиозной уретры у мужчин методом dorsal inlay 60–69

К.М. Нюшко, В. М. Перепухов, Б. Я. Алексеев

- Результаты одноцентрового исследования по применению мультимодальной терапии при олигометастатическом раке предстательной железы 70–86

А.Е. Осадчинский, И.С. Павлов, С.В. Котов

- Обоснование применения вакуум-профилактики эректильной дисфункции с целью пенильной реабилитации пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии 87–94

М.Э. Топузов, С.М. Басок, П.В. Кустов, О.А. Абинов

- Перкутанная цистолитотрипсия у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы 95–100

Н.Д. Ушакова, Е.М. Франциянц, Д.А. Розенко, Н.Н. Попова, Е.А. Марыков, А.Д. Розенко

- Состояние калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных локализованным раком почки 101–110

Б.М. Шапаров, С.А. Капранов, А.А. Камалов, В.К. Карпов, А.Г. Златовратский

- Профилактика и лечение осложнений суперселективной эмболизации артерий предстательной железы у пациентов с ДГПЖ 111–121

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Б.Г. Гулиев, Д.М. Ильин, Ж.П. Авазханов

- Робот-ассистированная буккальная пластика протяжённой рецидивной стриктуры пиелoureтерального сегмента левой почки 122–126

В.А. Дударев, В.Ю. Старцев, А.Н. Хаустов, А.А. Кошмелев

- Вывих полового члена: редкий случай травмы наружных половых органов 127–132

Г.А. Макаров, В.В. Сизонов, В.М. Орлов, В.В. Вигера

- Экстравезикальная реимплантация внепузырно-эктопированного мочеточника верхней половины удвоенной почки 133–141

М.Э. Топузов, О.В. Стецки, С.М. Басок, П.В. Кустов, О.А. Абинов

- Обширный некроз кожи полового члена после хирургического лечения болезни Пейрони 142–146

ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ – ТЕКУЩЕЕ МНЕНИЕ

Д.С. Рогозин

- Мужская фертильность: обзор публикаций июль – сентябрь 2021 года 147–155

CONTENTS

DISCUSSION PAGE

V.V. Sizonov, A.Kh-A. Shidaev, M.I. Kogan

- Pyeloplasty effectiveness in cases of ureteropelvic junction obstruction in children: methodology and assessment parameters** 5–12

ORIGINAL ARTICLES

V.B. Berdichevsky, B.A. Berdichevsky, A.V. Romanova, F.R. Rasulov, A.A. Naletov, S.V. Khilkevich, E.I. Gutrova, A.L. Boldyrev, M.A. Korabelnikov

- PET-CT in inflammatory diseases of the kidneys and bladder: diagnostic efficacy** 13–20

S.N. Galimov, Y.Yu. Gromenko, I.D. Gromenko, K.Sh. Galimov, I.R. Gilyazova, E.F. Galimova

- Impact of dietary supplements based on L-carnitine on free-radical processes in model systems** 21–29

S.I. Gamidov, T.V. Shatylko, A.Kh. Tambiev, A.O. Tokareva, V.V. Chagovets, T.B. Bitsoev, N.L. Starodubtseva, A.Yu. Popova, V.E. Frankevich

- Lipidomic profile of seminal plasma in non-obstructive azoospermia with sperm maturation arrest** 30–39

E.A. Kiprijanov, P.A. Karnaukh, I.A. Vazhenin, E.Ya. Mozerova, A.V. Vazhenin

- Iodine-125 brachytherapy and robotic stereotactic radiotherapy – treatment options for patients with localized prostate cancer** 40–50

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

- Possibilities of peripheral magnetic neuromodulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in men** 51–59

V.V. Mitusov, M.I. Kogan, Z.A. Mirzaev, V.P. Glukhov, B.G. Amirbekov

- Surgical treatment of extended spongy urethral strictures in men: minimizing the risks of narrowing in the anastomotic zones between the buccal graft and the native urethra using the dorsal inlay technique** 60–69

K.M. Nyushko, V.M. Perepukhov, B.Ya. Alekseev

- Multimodal therapy for oligometastatic prostate cancer: results from a single-centre study** 70–86

A.E. Osadchinskiy, I.S. Pavlov, S.V. Kotov

- Justification of vacuum prophylaxis as part of the penile rehabilitation in patients after nerve-sparing radical prostatectomy** 87–94

M.E. Topuzov, S.M. Basok, P.V. Kustov, O.A. Abinov

- Percutaneous cystolithotripsy for patients with benign prostatic hyperplasia** 95–100

N.D. Ushakova, E.M. Frantsiyants, D.A. Rozenko, N.N. Popova, E.A. Marykov, A.D. Rozenko

- The functional state of the kallikrein-kinin and renin-angiotensin-aldosterone systems in patients with localized kidney cancer** 101–110

B.M. Shaparov, S.A. Kapranov, A.A. Kamalov, V.K. Karpov, A.G. Zlatovratskiy

- Super-selective prostatic arteries embolization in patients with benign prostate hyperplasia: prevention and treatment of complications** 111–121

CLINICAL CASES

B.G. Guliev, D.M. Ilyin, Zh.P. Avazkhanov

- Robot-assisted pyeloplasty with buccal mucosa graft for the management of an extended recurrent ureteropelvic junction stricture** 122–126

V.A. Dudarev, V.Yu. Startsev, A.N. Khaustov, A.A. Koshmelev

- Dislocation of the penis: a rare case of genital trauma** 127–132

G.A. Makarov, V.V. Sizonov, V.M. Orlov, V.V. Vigera

- Extravesical reimplantation of an extravesical-ectopic ureter from the upper pole of a duplicated kidney** 133–141

M.E. Topuzov, O.V. Stetsik, S.M. Basok, P.V. Kustov, O.A. Abinov

- Extensive penile skin necrosis after surgery for Peyronie's disease** 142–146

CURRENT STATE-OF-THE-ART

D.S. Rogozin

- Male fertility: a review of the publications July – September 2021** 147–155

УДК 616.613–002–089.844–053.2
<https://doi.org/10.21886/2308–6424–2021–9–4–5–12>



Эффективность пиелопластики при обструкции пиелоуретерального сегмента у детей — методики и параметры её оценки

© Владимир В. Сизонов^{1,2}, Асхаб Х.-А. Шидаев^{1,2}, Михаил И. Коган¹

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

² ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14

Аннотация

Представлен анализ данных литературы (базы данных Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, The Cochrane Library, eLIBRARY), посвящённых изучению существующих критериев оценки эффективности пиелопластики. В литературе наиболее часто в качестве оценочных критериев используют динамику редукции чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и функционального состояния почки в послеоперационном периоде, однако не существует согласованных значений, регистрация которых могли быть использованы в качестве оценочных критериев успеха. Используемый для оценки редукции ЧЛС инструментарий не стандартизирован по методике выполнения исследования, проекции измерения расширения ЧЛС и локации точек, между которыми выполняют измерение анатомических структур почки и лоханки. Различия в подходах к измерению передне-заднего размера лоханки у детей с гидронефрозом искажают истинный анализ результатов пиелопластики. Данный обзор литературы демонстрирует отсутствие консенсуса в части оценочных критериев эффективности пиелопластики. В настоящее время существует необходимость в унификации методики проведения ультразвукового исследования, стандартизации анатомических ориентиров, между которыми проводится измерение и определении критериев, по которым будет проводиться оценка эффективности пиелопластики.

Ключевые слова: гидронефроз; обструкция пиелоуретерального сегмента; эффективность пиелопластики; ультразвуковое исследование; дети

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: В.В. Сизонов — концепция и дизайн исследования, внесение изменений в текст, итоговые выводы; А.Х.-А. Шидаев — обзор публикаций, написание исходного текста; М.И. Коган — научное редактирование текста.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Владимир Валентинович Сизонов; e-mail: vsizonov@mail.ru

Поступила в редакцию: 27.09.2021. **Принята к публикации:** 09.11.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Сизонов В.В., Шидаев А.Х.-А., Коган М.И. Эффективность пиелопластики при обструкции пиелоуретерального сегмента у детей — методики и параметры её оценки. *Вестник урологии*. 2021;9(4):5–12. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–5–12.

Pyeloplasty effectiveness in cases of ureteropelvic junction obstruction in children: methodology and assessment parameters

© Vladimir V. Sizonov^{1,2}, Askhab Kh-A. Shidaev^{1,2}, Mikhail I. Kogan¹

¹ Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevanskiy Ln.

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

Abstract

The article presents the analysis of published data (Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, The Cochrane Library, and eLIBRARY databases) devoted to the study of existing criteria for assessment of pyeloplasty effectiveness. Published sources most often refer to the dynamics of reduction of the renal collecting system (RCS) and postoperative renal functional status as the assessment criteria. However, there are no consistent values, which could be employed as assessment criteria indicating success as soon as they are registered. The tools used to estimate RCS reduction are not standardized in terms of research techniques, projection of RCS dilatation measurement, and the locations between which renal and pelvic

anatomic structures are measured. A variety of approaches to measuring the anteroposterior renal pelvis dimension in children with hydronephrosis tends to blur the analysis of actual pyeloplasty results. This review of published sources demonstrates the lack of agreement as regards the criteria for assessment of pyeloplasty effectiveness. There is a pressing need for appropriate steps to harmonize ultrasonography methods, to standardize the anatomic landmarks for measurement, and to define the criteria to be used to assess the effectiveness of pyeloplasty.

Keywords: hydronephrosis; ureteropelvic junction obstruction; pyeloplasty success; ultrasonography; children

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest.

Authors' contribution: Vladimir V. Sizonov — research conception, research design development, critical review; Askhab Kh-A. Shidaev — literature review, data acquisition, drafting the manuscript; Mikhail I. Kogan — scientific editing, critical review, supervision.

✉ **Corresponding author:** Vladimir V. Sizonov; e-mail: vsizonov@mail.ru

Received: 09/27/2021. **Accepted:** 11/09/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Sizonov V. V., Shidaev A.Kh-A., Kogan M. I. Pyeloplasty effectiveness in cases of ureteropelvic junction obstruction in children: methodology and assessment parameters. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):5–12. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-5-12.

Гидронефроз — наиболее частая аномалия развития плода, выявляемая антенатально у 1 – 5% беременных [1, 2]. Обструкция пиелоуретерального сегмента (ОПУС) — самая частая причина антенатального гидронефроза, которую регистрируют у одного из 750 – 1500 новорождённых. Каждый третий новорождённый из числа тех, у кого постнатально гидронефроз ассоциировали с обструкцией пиелоуретерального сегмента, будет нуждаться в хирургическом лечении [3, 4].

Пластика пиелоуретерального сегмента при гидронефрозе у детей считается высокоэффективным вмешательством, обеспечивающим успех в 83 – 97% случаях [5]. Однако на сегодняшний момент отсутствует консенсус в части определения понятия «успех» в отношении результатов пиелопластики.

Наиболее часто в качестве оценочных критериев используют динамику редукции чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и функционального состояния почки в послеоперационном периоде. Однако не существует согласованных значений размера ЧЛС и функционального состояния почки, регистрация которых в разные временные интервалы после пиелопластики могли быть использованы в качестве оценочных критериев успеха.

Отсутствие таковых создаёт проблемы не только при формировании медицинских отчётов, но и для дальнейшего наблюдения за пациентами. Ожидания пациентов и их родителей, как правило, связаны с полным исчезновением расширения ЧЛС. Остаточная дилатация в условиях отсутствия критериев достаточности редукции ЧЛС создаёт предпосылки для активных хирургических действий или предложения таковых со стороны части специалистов, под наблюдением которых находится пациент.

Следует отметить, что обычно используемый для оценки редукции ЧЛС инструментарий не стандартизирован по методике выполнения исследования, проекции измерения расширения ЧЛС и локации точек, между которыми выполняют измерение анатомических структур почки и лоханки.

Единичные публикации, посвящённые разработке стандартизированных критериев оценки эффективности пиелопластики, были посвящены в прошлом анализу динамики параметров изотопных и ультразвуковых исследований (УЗИ) после операции в сравнении с исходным состоянием.

В отсутствии унификации выполнения УЗИ при гидронефрозе создаётся ситуация, когда специалисты по широко варьируемым результатам в ходе динамического наблюдения неоправданно расширяют показания к дополнительным обследованиям.

В одних случаях измеряется передне-задний размер (ПЗР) лоханки в поперечном сечении между краями паренхимы в воротах почки (рис. 1 А), тогда как в других максимальный размер внепочечной лоханки в аксиальной плоскости (рис. 1 В). На рисунке 1 продемонстрированы размеры лоханки у одного и того же нашего пациента в зависимости от подходов к измерению.

На рисунке 2 представлен ПЗР лоханки у детей с гидронефрозом из публикации R. Babu и V. Sai [6], где оценён максимальный ПЗР лоханки в поперечном сечении (maximum APPD in coronal section — 40 mm) (рис. 2 А), в то время как M. R. Walker et al. [7], определяют ПЗР лоханки между краями почечной паренхимы в воротах почки (рис. 2В — белая стрелка) при наличии расширенной внепочечной лоханки (рис. 2В — синяя стрелка).

Для того чтобы внести ясность в терми-

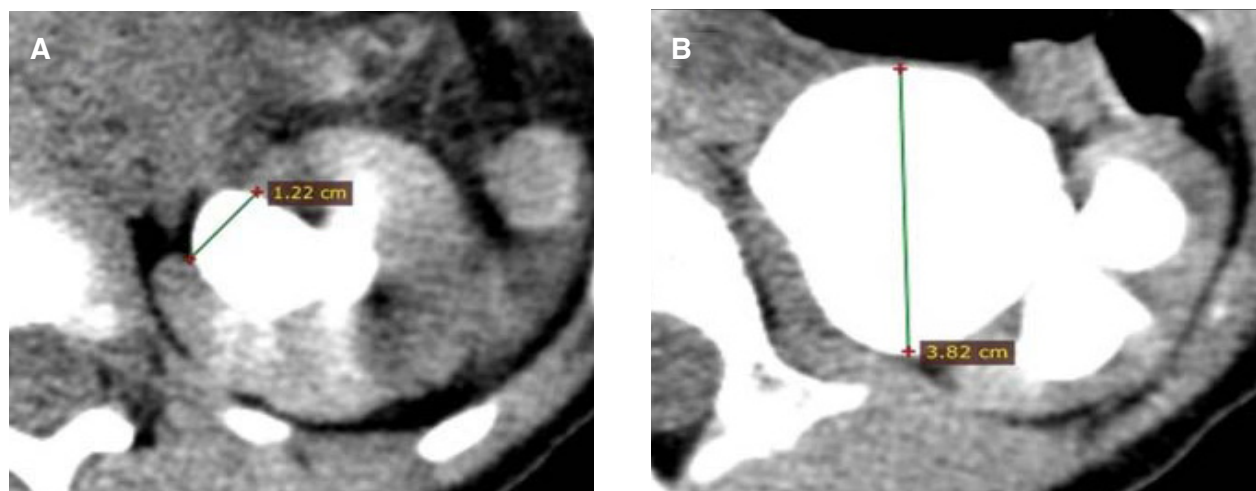


Рисунок 1. Измерение передне-заднего размера лоханки в аксиальном сечении между краями паренхимы в воротах почки (А). Измерение максимального размера внепочечной лоханки в аксиальной плоскости (В)
Figure 1. Axial anterior-posterior measurements of the renal pelvis between the edges of the parenchyma at the kidney hilum (A). Axial maximum measurements of the extrarenal pelvis (B)

нологию исследуемого параметра нам представляется верным указывать направление сканирования (то есть в какой плоскости проводится измерение) и отображать измеряемый размер лоханки в каждом отдельном случае.

Известно, что объём лоханки существенно меняется под воздействием таких факторов, как степень опорожнения мочевого пузыря, уровень гидратации перед исследованием и положение пациента при исследовании, что также не находит отражения в приведённых публикациях.

К сожалению, отсутствие иллюстративного материала в большинстве известных нам публикаций, описывающих методику измерения ПЗР лоханки, затрудняет возможность оценки результатов. В одних работах проводится анализ эффективности пиелопластики у детей с редуccionной резекцией лоханки, в других нет, и возникает вопрос о том, можно ли использовать одинаковые критерии оценки эффективности хирургии гидронефроза с редуccionной лоханки и без неё.

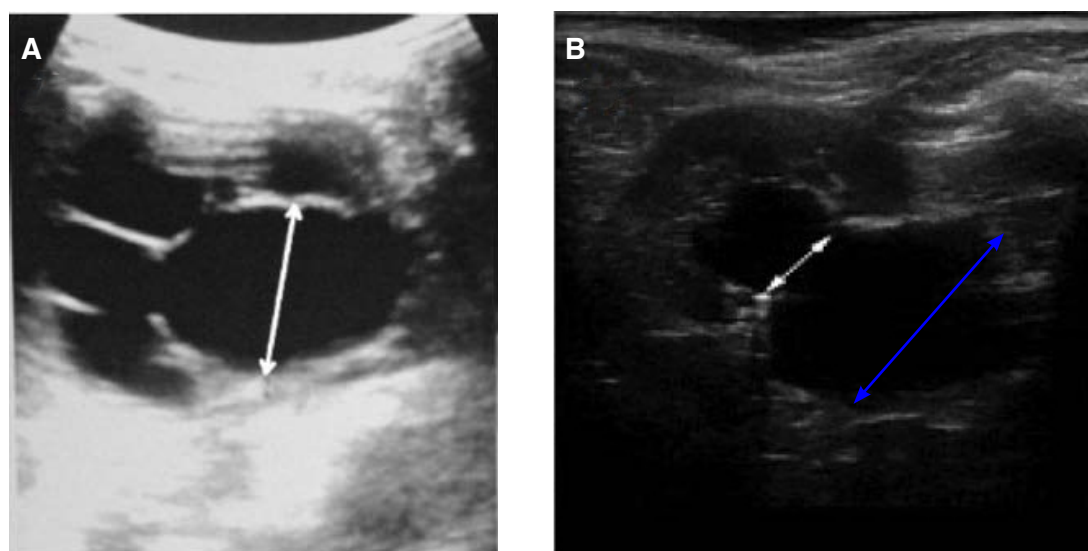


Рисунок 2. Измерение передне-заднего размера лоханки: А — Babu R., Sai V. [6]; В — Walker M.R. et al. [7]
Figure 2. Axial anterior-posterior measurements of the renal pelvis: A — Babu R., Sai V. [6]; B — Walker M.R. et al. [7]

В большинстве случаев ультразвуковое исследование выполняется с одновременным изучением состояния мочевого пузыря, в связи с чем пациентам предлагают употребить некоторое количество жидкости с целью достаточно быстрого наполнения мочевого пузыря. Это ошибочная тактика, поскольку любая волеическая нагрузка естественным образом искажает реальные размеры лоханки.

Учитывая, что степень наполнения мочевого пузыря в условиях повышенного диуреза может оказывать влияние на степень дилатации ЧЛС почки, мы считаем важным стандартизировать методику выполнения ультразвукового измерения ПЗР лоханки на фоне опорожненного мочевого пузыря.

Различия в подходах к измерению ПЗР лоханки у детей с гидронефрозом искажают статистический анализ и истинную картину результатов пиелопластики.

Учитывая вышеизложенное, чтобы обеспечить адекватную оценку результатов пиелопластики, необходимо стандартизировать методику ультразвукового исследования и точно обозначить проекцию сканирования и анатомические ориентиры, между которыми осуществляется измерение. В связи с этим выносятся на обсуждение наши предложения по методике УЗИ при гидронефрозе и унификации терминологии исследуемого параметра.

Исходя из анализа литературы и собственного опыта считаем целесообразным определять следующие показатели:

1) ПЗР лоханки в аксиальной плоскости в воротах почки между краями почечной паренхимы (рис. 1 А, 2 В (белая стрелка))

2) максимальный размер внепочечной лоханки в аксиальной плоскости (рис. 1 В, 2 В (синяя стрелка))

3) максимальный размер лоханки в сагитальной плоскости (рис. 3 (синяя стрелка)).

Динамика редукции расширения ЧЛС недавно исследована К. Park et al. [8], которые показали, что среднее время начала сокращения размеров ЧЛС составляет 8 месяцев после пиелопластики. Наличие в течение первых 6 месяцев после операции клинических проявлений обструкции или отсутствие положительной динамики ПЗР лоханки являются неблагоприятным прогностическим фактором формирования рецидива обструкции. Следует отметить, что авторы не выполнили редукционную резекцию лоханки и не отразили методику измерения ПЗР лоханки.

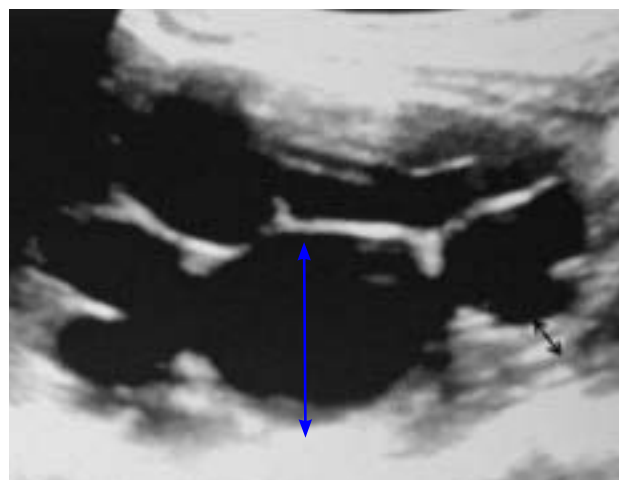


Рисунок 3. Ультрасонограмма гидронефроза у ребёнка (Babu R., Sai V. [6])

Figure 3. Ultrasonogram of hydronephrosis in child (Babu R., Sai V. [6])

В 2012 году R. L. Romao et al. [9] для оценки эффективности хирургии гидронефроза предложили использовать динамику ПЗР лоханки через 3 месяца после удаления стента. Абсолютно гарантированным, с их точки зрения, можно считать успех пиелопластики в случаях, когда через 3 месяца после удаления стента отмечается уменьшение ПЗР лоханки на 38% и более по сравнению с дооперационными значениями или уменьшение абсолютного значения ПЗР лоханки не менее чем 11,5 мм. В данном исследовании измерение ПЗР лоханки проводилось между краями почечной паренхимы, однако не указано, в каких условиях выполнялось ультразвуковое исследование.

Подобное по дизайну исследование представили М. Fernandez-Ibieta et al. [10]. Авторы утверждают, что уменьшение ПЗР лоханки менее чем на 15% через 3 месяца после открытой пиелопластики Хайнса-Андерсена является предиктором неудачи операции и рецидива обструкции. Среднее уменьшение значения ПЗР лоханки через 3 месяца после пиелопластики в их серии составило 29%. В данном исследовании измерение ПЗР лоханки проводилось между краями почечной паренхимы, однако также не отражено, в каких условиях выполнялось ультразвуковое исследование.

S. SanniVařrela et al. [11] провели анализ проспективной группы из 125 пациентов с ОПУС. Критерием разрешения гидронефроза авторы считали уменьшение ПЗР лоханки

< 10 мм или не менее 50% от дооперационных значений, рекомендовав продолжить вести послеоперационное наблюдение детей с ОПУС путём измерения ПЗР лоханки в течение первого года после операции и при выявлении в 12 месяцев ПЗР лоханки > 10 мм — до 24 месяцев в связи с высокой вероятностью выявления рецидива ОПУС. Авторы отметили, что ультразвуковое исследование проводили на фоне неопорожнённого мочевого пузыря в состоянии волеического покоя. Однако в данной публикации не указано, в какой плоскости проводилось измерение ПЗР лоханки, а также выполнялась ли редукционная резекция лоханки.

В 2016 году канадскими коллегами M. Rickard et al. [12] была проведена оценка ПЗР лоханки у 138 пациентов с ОПУС после выполнения пиелопластики с редукционной резекцией лоханки. В данном исследовании измерение ПЗР лоханки проводилось между краями почечной паренхимы в воротах почки, однако не была указана методика проведения УЗИ. Критерием успеха пиелопластики и разрешения гидронефроза авторы указали уменьшение ПЗР лоханки < 15 мм. Было определено, что уменьшение ПЗР лоханки от дооперационных её значений на 40% и более через 3 месяца после операции при отсутствии стента или же через 3 месяца после удаления стента свидетельствует об успехе пиелопластики. Рецидив ОПУС следует ожидать при редукции ПЗР лоханки менее 20% через 3 месяца послеоперационного наблюдения, что требует дополнительного обследования. Авторы считают, что при измерении ПЗР лоханки следует учитывать её размеры между краями почечной паренхимы. Предложенный ими параметр является надёжным прогностическим показателем для оценки успеха пиелопластики в послеоперационном наблюдении, независимо от предпочтения хирурга в пользу пиелопластики с редукционной резекцией дилатированной лоханки или же без её выполнения.

В 2018 году американские коллеги C. P. Carpenter et al. [13] представили аналогичное исследование, где провели анализ в 105 почечных единицах. В отличие от канадских коллег M. Rickard et al. [11] авторы посчитали критерием разрешения гидронефроза уменьшение ПЗР лоханки до 0 мм. Авторы декларируют в своём исследовании, что уменьшение ПЗР лоханки < 43% является предиктором рецидива ОПУС и необходимо-

сти повторного оперативного вмешательства. В данном исследовании измерение ПЗР лоханки проводилось между краями почечной паренхимы, однако также не отражена методология ультразвукового исследования и не указано, проводилась ли резекция лоханки.

K.V. Gharpure et al. [14] предложили использовать отношение глубины чашечек к толщине почечной паренхимы (ЧП-индекс) как предиктор успеха пиелопластики. Авторы считают, что ЧП-индекс имеет преимущества, заключающиеся в том, что изменение и глубины чашечек, и толщины паренхимы не зависит от хирурга в отличие от изменения ПЗР лоханки, где нельзя исключить проявления субъективизма в измерении. Авторы рекомендуют использовать ЧП-индекс как в пред- и послеоперационном наблюдении детей с ОПУС, что позволит избежать нецелесообразных повторных радиоизотопных исследований, выполняемых в связи с сохраняющимися высокими значениями ПЗР лоханки в послеоперационном периоде.

В 2010 году R. Babu и Vol. Sai [6] провели проспективный анализ 24 пациентов с ОПУС, которым выполнили расчленяющую пиелопластику без редукционной резекции лоханки. Авторы измеряли три параметра для послеоперационной оценки успеха пиелопластики: переднезадний размер лоханки (ПЗР), толщину почечной паренхимы (ТПП) и соотношение ПЗР лоханки к ТПП (ПЗР/ТПП). Измерения проводили в трёх временных интервалах: до операции, через 3 и 12 месяцев после операции. В результате статистического анализа авторы пришли к выводу, что значимое уменьшение ПЗР лоханки и увеличение ТПП отмечается только через 12 месяцев после операции в отличие от параметра ПЗР/ТПП, статистически достоверное уменьшение которого регистрировали как в 3, так и в 12 месяцев ($p < 0,01$). Авторы указывают на небольшую группу пациентов как на один из недостатков своего исследования и делают выводы о том, что дальнейшие, более масштабные исследования, направленные на попытку стандартизации предложенного ими параметра соотношения ПЗР/ТПП, может быть полезным, неинвазивным и простым критерием для оценки ранних результатов пиелопластики.

Если при формировании показаний к пиелопластике изотопное исследование почек

играет ключевую роль, то при оценке результатов хирургии она минимальна и даже ставится под сомнение целесообразность выполнения исследования.

F. Almodhen et al. [15] считают, что если через 3 месяца после операции отмечается сокращение ЧЛС, нет смысла в выполнении радиоизотопного исследования с целью регистрации улучшения пассажа мочи через пиелоуретеральный анастомоз. Нецелесообразным является исследование дифференциальной почечной функции у больных с её дооперационными значениями более 45% и уменьшением размеров лоханки по данным реносонографии, так как ни у одного пациента не выявлено значимых изменений дифференциальной почечной функции.

N. G. Cost et al. [16] пришли к подобным выводам, что изотопная ренография должна использоваться только в случаях, когда есть основания полагать по результатам ультразвукового исследования наличие у пациента рецидива обструкции.

Анализ современной литературы демонстрирует, что данные об эффективности пиелопластики основаны на субъективных и нестандартизированных оценках степени редукции объёма ЧЛС и дифференциальной почечной функции. Авторы, публикующие результаты пиелопластики, стремятся к поиску стандарта, создавая собственную систему оценки динамики основных параметров, характеризующих течение послеоперационного периода.

Яркой иллюстрацией сомнительности распространённых мнений об успехе пиелопластики являются результаты отчётов страховых компаний США, посвящённых ана-

лизу медицинских вмешательств после выполнения пиелопластики. По их данным, в 10% случаев дети с гидронефрозом нуждаются после операции в выполнении медицинских манипуляций незапланированных протоколом лечения [17]. В части случаев сомнения в достоверности медицинских отчётов вызывают данные о частоте (5,9%) отказов пациентов от наблюдения в послеоперационном периоде. Вероятно, что у описываемой группы пациентов нет жалоб, однако нельзя исключить у части из них бессимптомного течения рецидива ОПУС [18].

Феномен, описанный S. Hopewell et al. [19], при котором вероятность публикации данных о хороших результатах хирургии выше, чем материалов демонстрирующих данные хуже общепринятых, так же негативно влияет на достоверность информации попадающей в публичную сферу и определяющей недостоверность информации о чрезвычайно высокой эффективности пиелопластики.

Таким образом, сложилась отчасти парадоксальная ситуация, когда широкий консенсус в медицинском сообществе относительно высокой эффективности хирургического лечения ОПУС сформировался при отсутствии общепринятых критериев успеха и стандартизации принципов и длительности послеоперационного наблюдения за больными. Всё вышеизложенное определяет актуальность исследований, направленных на разработку и стандартизацию методологии исследований, необходимых для мониторинга динамики объёма ЧЛС и функционального состояния почек и основанной на них оценки результатов пиелопластики.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2006;118(2):586–93. DOI: 10.1542/peds.2006–0120.
- 2 Сизонов В. В. Диагностика обструкции пиелоуретерального сегмента у детей. *Вестник урологии*. 2016;(4):56–120. DOI: 10.21886/2308–6424–2016–0–4–56–120.
- 3 Mesrobian HG, Mirza SP. Hydronephrosis: a view from the inside. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(4):839–51. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.05.008.
- 4 Chertin B, Pollack A, Koulikov D, Rabinowitz R, Hain D, Hadas-Halpren I, Farkas A. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. *Eur Urol*. 2006;49(4):734–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.046.

REFERENCES

- 1 Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2006;118(2):586–93. DOI: 10.1542/peds.2006–0120.
- 2 Sizonov V.V. Diagnostics segment pyeloureteral obstruction in children. *Vestnik Urologii*. 2016; (4):56–120. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308–6424–2016–0–4–56–120.
- 3 Mesrobian HG, Mirza SP. Hydronephrosis: a view from the inside. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(4):839–51. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.05.008.
- 4 Chertin B, Pollack A, Koulikov D, Rabinowitz R, Hain D, Hadas-Halpren I, Farkas A. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. *Eur Urol*. 2006;49(4):734–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.046.

- 5 Бондаренко С.Г., Каганцов И.М., Сизонов В.В., Акрамов Н.Р., Пирогов А.В., Саблин Д.Е., Суров Р.В., Баранов Ю.В. Лапароскопическая пиелопластика у детей: тенденции в регионах Российской Федерации. Вестник урологии. 2020;8(1):5–13. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-5-13.
- 6 Babu R, Sai V. Pelvis/cortex ratio: an early marker of success following pyeloplasty in children. J Pediatr Urol. 2010;6(5):473–6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2009.12.004.
- 7 Walker MR, Babikian S, Ernest AJ, Koch TS, Lustik MB, Rooks VJ, McMann LP. Sonographic evaluation of hydronephrosis in the pediatric population: is well-tempered sonography necessary? J Ultrasound Med. 2015;34(4):655–62. DOI: 10.7863/ultra.34.4.655.
- 8 Park K, Baek M, Cho SY, Choi H. Time course of hydronephrotic changes following unilateral pyeloplasty. J Pediatr Urol. 2013;9(6 Pt A):779–83. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.10.005.
- 9 Romao RL, Farhat WA, Pippi Salle JL, Braga LH, Figueroa V, Bägli DJ, Koyle MA, Lorenzo AJ. Early post-operative ultrasound after open pyeloplasty in children with prenatal hydronephrosis helps identify low risk of recurrent obstruction. J Urol. 2012;188(6):2347–53. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.036.
- 10 Fernández-Ibieta M, Nortes-Cano L, Guirao-Piñera MJ, Zambudio-Carmona G, Ruiz-Jiménez JI. Radiation-free monitoring in the long-term follow-up of pyeloplasty: Are ultrasound new parameters good enough to evaluate a successful procedure? J Pediatr Urol. 2016;12(4):230.e1–7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.04.026.
- 11 Väreä S, Omling E, Börjesson A, Salö M. Resolution of hydronephrosis after pyeloplasty in children. J Pediatr Urol. 2021;17(1):102.e1–102.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.10.031.
- 12 Rickard M, Braga LH, Oliveria JP, Romao R, Demaria J, Lorenzo AJ. Percent improvement in renal pelvis antero-posterior diameter (PI-APD): Prospective validation and further exploration of cut-off values that predict success after pediatric pyeloplasty supporting safe monitoring with ultrasound alone. J Pediatr Urol. 2016;12(4):228.e1–6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.04.003.
- 13 Carpenter CP, Tolley E, Tourville E, Sharadin C, Giel DW, Gleason JM. Hydronephrosis After Pyeloplasty: «Will It Go Away?». Urology. 2018;121:158–163. DOI: 10.1016/j.urolgy.2018.08.010.
- 14 Gharpure KV, Jindal B, Naredi BK, Krishnamurthy S, Dhanapathi H, Adithan S, Kumaravel S, Govindarajan KK. Calyx to Parenchymal Ratio (CPR): An unexplored tool and its utility in the follow-up of pyeloplasty. J Pediatr Urol. 2021;17(2):234.e1–234.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.01.004.
- 15 Almodhen F, Jednak R, Capolicchio JP, Eassa W, Brzezinski A, El-Sherbiny M. Is routine renography required after pyeloplasty? J Urol. 2010;184(3):1128–33. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.017.
- 16 Cost NG, Prieto JC, Wilcox DT. Screening ultrasound in follow-up after pediatric pyeloplasty. Urology. 2010;76(1):175–9. DOI: 10.1016/j.urolgy.2009.09.092.
- 5 Bondarenko S.G., Kagantsov I.M., Sizonov V.V., Akramov N.R., Pirogov A.V., Sablin D.E., Surov R.V., Baranov Yu.V. Laparoscopic Pediatric Pyeloplasty: Trends in Regions of the Russian Federation. Vestnik Urologii. 2020;8(1):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-5-13.
- 6 Babu R, Sai V. Pelvis/cortex ratio: an early marker of success following pyeloplasty in children. J Pediatr Urol. 2010;6(5):473–6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2009.12.004.
- 7 Walker MR, Babikian S, Ernest AJ, Koch TS, Lustik MB, Rooks VJ, McMann LP. Sonographic evaluation of hydronephrosis in the pediatric population: is well-tempered sonography necessary? J Ultrasound Med. 2015;34(4):655–62. DOI: 10.7863/ultra.34.4.655.
8. Park K, Baek M, Cho SY, Choi H. Time course of hydronephrotic changes following unilateral pyeloplasty. J Pediatr Urol. 2013;9(6 Pt A):779–83. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.10.005.
- 9 Romao RL, Farhat WA, Pippi Salle JL, Braga LH, Figueroa V, Bägli DJ, Koyle MA, Lorenzo AJ. Early post-operative ultrasound after open pyeloplasty in children with prenatal hydronephrosis helps identify low risk of recurrent obstruction. J Urol. 2012;188(6):2347–53. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.036.
- 10 Fernández-Ibieta M, Nortes-Cano L, Guirao-Piñera MJ, Zambudio-Carmona G, Ruiz-Jiménez JI. Radiation-free monitoring in the long-term follow-up of pyeloplasty: Are ultrasound new parameters good enough to evaluate a successful procedure? J Pediatr Urol. 2016;12(4):230.e1–7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.04.026.
- 11 Väreä S, Omling E, Börjesson A, Salö M. Resolution of hydronephrosis after pyeloplasty in children. J Pediatr Urol. 2021;17(1):102.e1–102.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.10.031.
- 12 Rickard M, Braga LH, Oliveria JP, Romao R, Demaria J, Lorenzo AJ. Percent improvement in renal pelvis antero-posterior diameter (PI-APD): Prospective validation and further exploration of cut-off values that predict success after pediatric pyeloplasty supporting safe monitoring with ultrasound alone. J Pediatr Urol. 2016;12(4):228.e1–6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.04.003.
- 13 Carpenter CP, Tolley E, Tourville E, Sharadin C, Giel DW, Gleason JM. Hydronephrosis After Pyeloplasty: «Will It Go Away?». Urology. 2018;121:158–163. DOI: 10.1016/j.urolgy.2018.08.010.
- 14 Gharpure KV, Jindal B, Naredi BK, Krishnamurthy S, Dhanapathi H, Adithan S, Kumaravel S, Govindarajan KK. Calyx to Parenchymal Ratio (CPR): An unexplored tool and its utility in the follow-up of pyeloplasty. J Pediatr Urol. 2021;17(2):234.e1–234.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.01.004.
- 15 Almodhen F, Jednak R, Capolicchio JP, Eassa W, Brzezinski A, El-Sherbiny M. Is routine renography required after pyeloplasty? J Urol. 2010;184(3):1128–33. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.017.
- 16 Cost NG, Prieto JC, Wilcox DT. Screening ultrasound in follow-up after pediatric pyeloplasty. Urology. 2010;76(1):175–9. DOI: 10.1016/j.urolgy.2009.09.092.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Владимир Валентинович Сизонов — доктор медицинских наук, 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

<https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>

e-mail: vsizonov@mail.ru

Асхаб Хож-Ахмедович Шидаев — аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; врач-детский хирург хирургического отделения ГБУ РО «ОКДБ»

г. Ростов-на-Дону, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8634-6453>

e-mail: shidaev.a.kh@mail.ru

Михаил Иосифович Коган — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>

e-mail: dept_kogan@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>

e-mail: vsizonov@mail.ru

Askhab Kh-A. Shidaev — M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Pediatric Surgeon, Pediatric Surgery Division, Regional Children's Clinical Hospital

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-8634-6453>

e-mail: shidaev.a.kh@mail.ru

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

Rostov-on-Don, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>

e-mail: dept_kogan@mail.ru



Диагностическое значение ПЭТ/КТ при воспалительных заболеваниях почек и мочевого пузыря

© Вадим Б. Бердичевский¹, Борис А. Бердичевский¹, Алисия В. Романова¹,
Фарход Р. Расулов¹, Антон А. Налетов¹, Станислав В. Хилькевич²,
Елена И. Гутрова², Алексей Л. Болдырев², Михаил А. Корабельников³

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2»
625039, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 55

³ ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»
625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32

Аннотация

Введение. Внедрение в клиническую практику совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) значительно расширило понимание патогенеза многих болезней. Доказательные данные о её диагностической эффективности при инфекционных и воспалительных заболеваниях увеличиваются, делая этот метод визуализации весьма перспективным.

Цель исследования. Изучить диагностическое значение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (Фтордэзоксиглюкоза) при хронических воспалительных заболеваниях почек и мочевого пузыря.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение результатов ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ 45 пациентов, прошедших исследования в различные сроки после хирургического лечения локализованных онкологических заболеваний аногенитальной зоны в стадии T1N0M0 без вовлечения в процесс органов мочеполювой системы. Было известно, что 24 пациента наблюдались у уролога по поводу хронического пиелонефрита (ХрПН) и 21 пациент имел проявления лучевого цистита (ЛЦ). Повторные ПЭТ/КТ по изучению результатов лечения основной патологии проводились после курса терапии воспалительных урологических заболеваний.

Результаты. Латентное течение ХрПН сопровождалось диффузным снижением метаболизма 18F-ФДГ в паренхиме почек с его частичным восстановлением после проведения терапии и санации мочи. При проявлениях ЛЦ в стенке мочевого пузыря наблюдался гиперметаболизм 18F-ФДГ, который нивелировался в процессе проведения терапии и купирования проявлений мочевого синдрома. Бактериальное и лучевое воспаления различались молекулярно-клеточными реакциями на воздействие патогена, при этом результаты лабораторных тестов мочи, указывающие на эффективность проводимого лечения, совпадали с визуальными и цифровыми показателями восстановления адекватного энергетического метаболизма в изучаемых тканях.

Заключение. Состояние метаболизма 18F-ФДГ в тканях почек и мочевого пузыря может объективно отражать характер воспаления и дополнять данные об эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ; 18F-ФДГ метаболизм; воспаление; почки; мочевой пузырь

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: В. Б. Бердичевский — анализ клинического материала, написание статьи; Б. А. Бердичевский — разработка дизайна исследования, научное редактирование текста; А. В. Романова, Ф. Р. Расулов, А. А. Налетов, С. В. Хилькевич, Е. И. Гутрова, А. Л. Болдырев, М. А. Корабельников — сбор клинического материала, обзор публикаций.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Вадим Борисович Бердичевский; e-mail: urotgmu@mail.ru

Поступила в редакцию: 02.09.2021. **Принята к публикации:** 09.11.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Бердичевский В. Б., Бердичевский Б. А., Романова А. В., Расулов Ф. Р., Налетов А. А., Хилькевич С. В., Гутрова Е. И., Болдырев А. Л., Корабельников М. А. Диагностическое значение ПЭТ/КТ при воспалительных заболеваниях почек и мочевого пузыря. *Вестник урологии*. 2021;9(4):13–20. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-13-20.

PET-CT in inflammatory diseases of kidneys and bladder: diagnostic efficacy

© Vadim B. Berdichevsky¹, Boris A. Berdichevsky¹, Alicia V. Romanova¹, Farkhod R. Rasulov¹, Anton A. Naletov¹, Stanislav V. Khilkevich², Elena I. Gutrova², Alexey L. Boldyrev², Mikhail A. Korabelnikov³

¹ Tyumen State Medical University

625023, Russian Federation. Tyumen, 54 Odesskaya st.

² Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2

625023, Russian Federation, Tyumen, 55 Melnikaite st.

³ Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"

625023, Russian Federation, Tyumen, 12 Yu Semovskikh St.

Abstract

Introduction. The incorporation of combined positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) into clinical practice has significantly expanded the understanding of the pathogenesis of many diseases. Evidence-based data on the diagnostic efficacy in infectious and inflammatory diseases is increasing, making this imaging method very promising.

Purpose of the study. To study the diagnostic efficacy of 18F-FDG PET-CT in various chronic inflammatory diseases of kidneys and bladder.

Materials and methods. A retrospective study of the results of whole-body 18F-FDG PET-CT in 45 patients was carried out. Patients underwent an investigation at various times after surgical treatment of localized oncology of the anogenital zone at the T1N0M0 stage without the involvement of the genitourinary system. It was found that 24 patients had a history of chronic pyelonephritis and 21 patients had manifestations of radiation cystitis. Repeated PET/CT scans were performed after a course of therapy for inflammatory urological diseases to assess the treatment results of the underlying pathology.

Results. The latent course of chronic renal failure was accompanied by a diffuse decrease in 18F-FDG metabolism in the renal parenchyma with its partial recovery after etiotropic therapy and urine sanitation. Hypermetabolism of 18F-FDG was detected in the bladder wall during manifestations of radiation cystitis, which was leveled during therapy and relief of urinary syndrome manifestations. Bacterial and radiation inflammation differed in molecular-cell responses to the pathogen, while the results of urinalysis, indicating the effectiveness of the treatment, coincided with the visual and digital indicators of the restoration of adequate energy metabolism in the studied tissues.

Conclusions. Metabolism of 18F-FDG in the kidneys and bladder can objectively reflect the nature of inflammation and complement the data on the effectiveness of the treatment.

Keywords: PET- CT; 18F-FDG metabolism; inflammation; kidneys; bladder

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article. **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study.

Authors' contributions: Vadim B. Berdichevsky — data analysis and interpretation, drafting the manuscript; Boris A. Berdichevsky — supervision, research conception, research design development, scientific editing; Alicia V. Romanova, Farkhod R. Rasulov, Anton A. Naletov, Stanislav V. Khilkevich, Elena I. Gutrova, Alexey L. Boldyrev, Mikhail A. Korabelnikov — data acquisition, literature review.

✉ **Corresponding author:** Vadim B. Berdichevsky, e-mail: urotgmu@mail.ru

Received: 09/02/2021. **Accepted:** 11/09/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Berdichevsky V.B., Berdichevsky B.A., Romanova A.V., Rasulov F.R., Naletov A.A., Khilkevich S.V., Gutrova E.I., Boldyrev A.L., Korabelnikov M.A. PET-CT in inflammatory diseases of kidneys and bladder: diagnostic efficacy. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):13–20. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-13-20.

Введение

С приходом XXI века мы стали свидетелями появления множества новейших наукоёмких технологий, которые позволили визуализировать структуру и функции органов с изысканными деталями, что произвело настоящую революцию в повседневной медицинской практике. Внедрение в клинику совмещённой позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) значительно расширило понимание патогенеза многих заболеваний. Однако, несмотря на такие

достижения, применение структурной визуализации практически не используется для выявления ранних субклинических проявлений урологической патологии, при которой часто отсутствуют грубые структурные изменения в анатомии органа [1].

Внедрение ПЭТ/КТ в качестве метода молекулярной визуализации ясно продемонстрировало силу этого подхода в онкологии, нейрохирургии, неврологии, и теперь пришла очередь для диагностики инфекционных и воспалительных заболеваний, в том числе

и органов мочеполовой системы [2]. Среди различных радиофармпрепаратов (РФП) в клинике наиболее часто используемым индикатором ПЭТ для оценки инфекционных и воспалительных заболеваний является ^{18}F -ФДГ (Фтордэзоксиглюкоза). Поскольку большинство клеток человека метаболизируют глюкозу для синтеза аденозинтрифосфата, физиологическое поглощение изотопа происходит по всему телу, и ПЭТ/КТ позволяет обнаружить аномальное повышение его поглощения, что может указывать на продолжающуюся инфекцию или воспаление. Одновременно лейкоциты и другие воспалительные клетки, которые попадают в инфицированную и воспалённую ткань, имеют высокий метаболизм глюкозы по сравнению с другими клетками, что делает многие инфекционные и воспалительные процессы видимыми на ПЭТ/КТ. Кроме того, медиаторы воспаления могут также вызывать локальную активацию транспортёров глюкозы [3]. Доказательная база эффективности применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при инфекционных и воспалительных заболеваниях постоянно увеличивается, в связи с чем этот метод визуализации имеет хорошую диагностическую перспективу и требует специальных многоцентровых исследований [4].

В последнее десятилетие появилось большое количество работ, раскрывающих новые, пока не исследованные возможности ядерной технологии по изучению жизнеспособности тканей органов мочеполовой системы на молекулярно-клеточном уровне [5]. Это связано с дальнейшим развитием самой технологии и появлением новых областей её применения [6]. Однако основным направлением применения ПЭТ/КТ остаётся онкоурология, именно её потребности легли в основу реализации наукоёмкого анализа метаболизма различных биологически активных молекул в процессе формирования опухоли [7]. Это связано с особенностями тропности раковых клеток к традиционно используемым изотопам, отличающимся различной степенью специфичности и чувствительности [8, 9]. Вместе с тем давно замечено, что нормальные клетки органов мочеполовой системы неизбежно включают в свой метаболизм введённую метку. Вся разница в скорости и длительности фиксации её в тканях организма человека. Здоровая клетка, исходя из физиологических потребностей, в онлайн режиме берет ровно столько, сколько ей

нужно. Клетка в состоянии воспаления либо повышает тропность к изотопу как следствие компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на действие патогена, либо проявляет состояние структурно-функциональной «оглушённости» вплоть до полного аметаболизма, означающего её гибель [10]. Раковая клетка утилизирует метку в разы интенсивнее и на более длительный срок. В этом суть ПЭТ/КТ дифференциальной диагностики [11].

Вместе с тем для клинической урологии большой интерес представляют результаты сравнительного анализа молекулярно-клеточных процессов в органах мочеполовой системы в норме, при хроническом воспалении различного генеза, а также их динамика в процессе проведения терапии инфекций мочевых путей (ИМП) [12, 13].

Цель исследования: изучить диагностическое значение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (Фтордэзоксиглюкоза) при хронических воспалительных заболеваниях почек и мочевого пузыря.

Материалы и методы

В рамках настоящей работы проведено ретроспективное изучение результатов ПЭТ/КТ 45 пациентов, прошедших повторные исследования в различные сроки после хирургического лечения локализованных онкологических заболеваний аногенитальной зоны в стадии T1N0M0 без вовлечения в процесс органов мочеполовой системы. Было установлено, что 24 пациентам проводилось наблюдение и амбулаторное лечение у уролога по поводу хронического пиелонефрита (ХрПН) и 21 пациент прошёл лечение по поводу лучевого цистита. Повторные ПЭТ/КТ по изучению результатов лечения основной онкологической патологии проводили через 6 месяцев у всех пациентов, которые в течение этого времени получили в том числе стандартную терапию ИМП. Контрольную группу составили 10 пациентов с аналогичным онкологическим диагнозом и не имеющих в анамнезе воспалительной урологической патологии.

Совмещённую позитронно-эмиссионную и компьютерную томографию всего тела с изотопом ^{18}F -ФДГ выполняли на аппарате PETICT (Siemens Biograph). Изучали изменения в структурно-функциональном состоянии паренхимы почек и стенки мочевого пузыря по активности метаболизма изотопа (рис. 1–2). Зоны интереса анализировали полуколичественным методом и картировали штрих-линией. В них вычисляли среднее значение стандартного уровня захвата изотопа ^{18}F -ФДГ

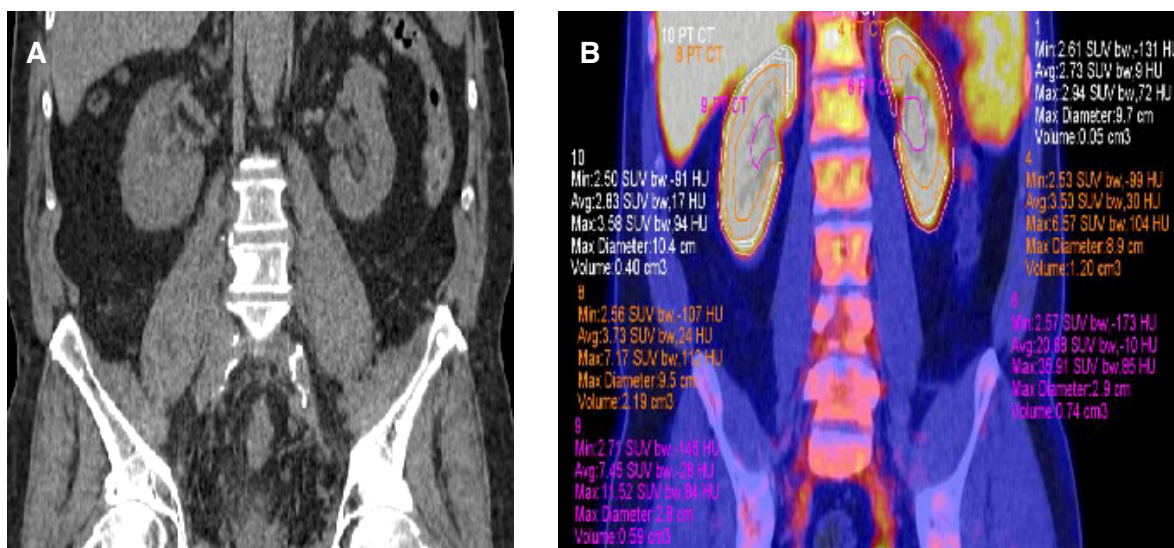


Рисунок 1. Визуальная картина нативной КТ почек (А) и её совмещённый ПЭТ/КТ вариант с одновременным математическим расчётом метаболической активности 18F-ФДГ различных отделов паренхимы почек (равномерно-белое насыщение) (В) у онкологического пациента, не имеющего воспалительных урологических заболеваний
Figure 1. Native-CT of kidneys (A) and its combined PET-CT version with the simultaneous mathematical calculation of the 18F-FDG metabolism in different parts of the renal parenchyma (uniform white saturation) (B) in a cancer patient without inflammatory urological diseases

(SUV max). Расчёт проводили программным комплексом автоматически. Диагностически значимым показателем считали максимальное значение (SUV max). За норму принимали показатели в пределах 7,9–9,0 g/ml.

Методы статистического анализа. Статистический анализ и обработку материала проводили при помощи программы Statistica for Windows (версия 11.5). Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего). Достоверность выявленных различий оценива-

лась по t-критерию Стьюдента с использованием общепринятых уровней значимости — 5% и 1% ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

Результаты

Перед проведением ПЭТ/КТ в группах пациентов не было субъективных жалоб со стороны почек и мочевого пузыря, однако имели место лабораторные проявления мочевого синдрома подтверждающего наличие латентного течения воспаления (лейкоцитурия, бактериурия, следы белка, цилиндры).

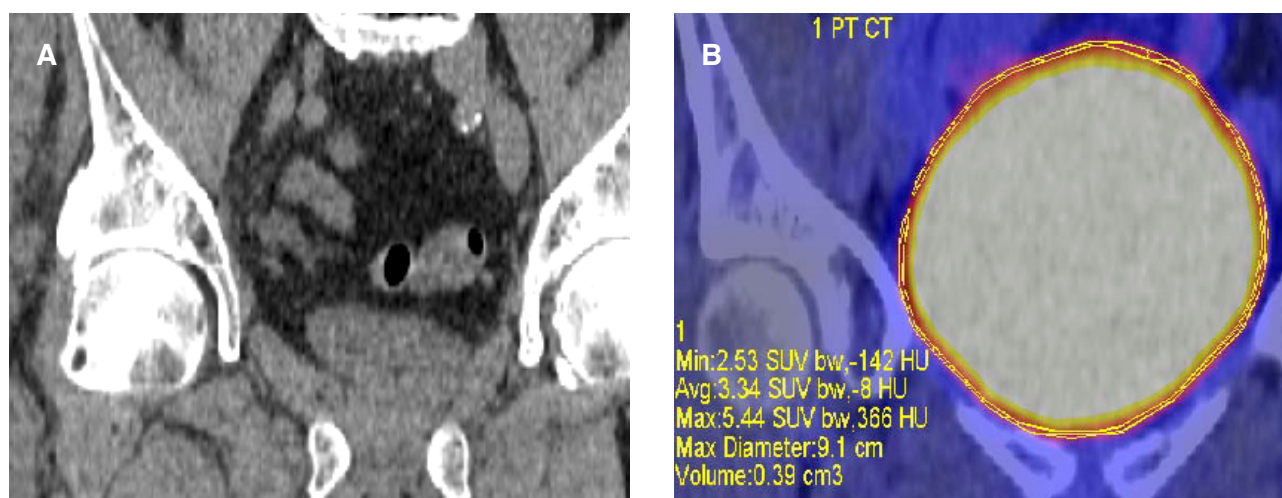


Рисунок 2. Нативная КТ малого таза (А) и ПЭТ/КТ визуализация метаболизма 18F-ФДГ в стенке мочевого пузыря (В) у онкологического пациента, не имеющего воспалительных урологических заболеваний
Figure 2. Native pelvic CT (A) and PET-CT imaging of 18F-FDG metabolism in the bladder wall (B) in a cancer patient without inflammatory urological diseases

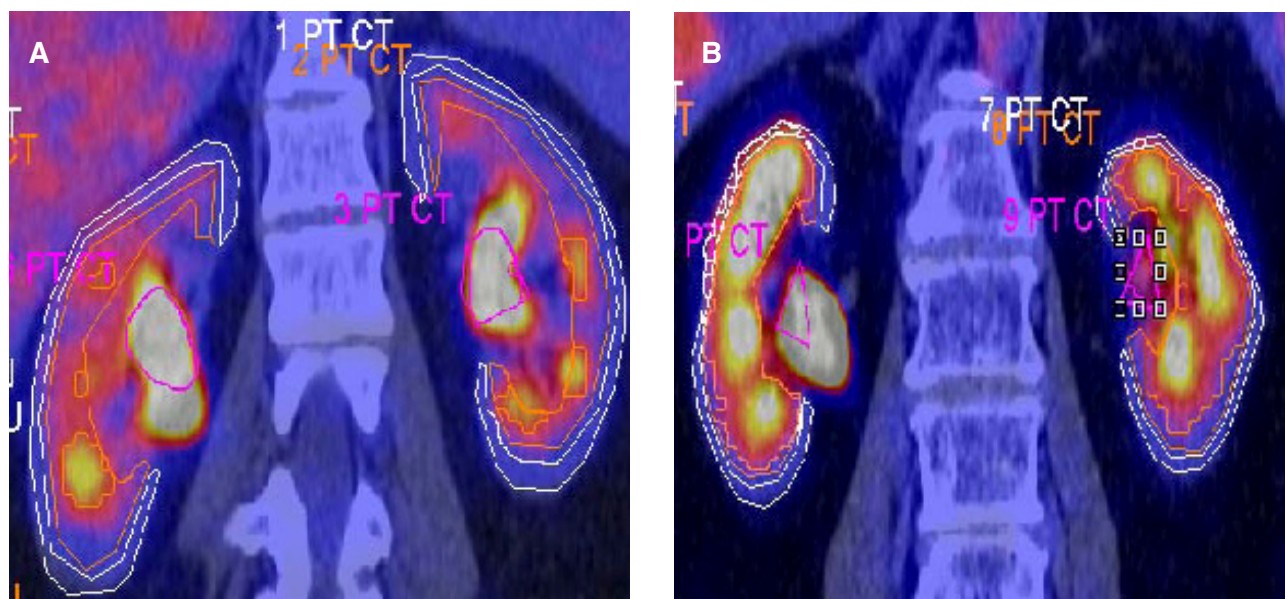


Рисунок 3. Визуальная динамика ПЭТ/КТ метаболизма 18F-ФДГ в паренхиме почек у пациента с хроническим пиелонефритом: А — до лечения; В — после лечения

Figure 3. Visual PET-CT dynamics of 18F-FDG metabolism in the renal parenchyma in a patient with chronic pyelonephritis: A — before treatment; B — after treatment

Таблица 1. Сравнительные показатели размеров паренхимы почек и метаболизма 18F-ФДГ у пациентов с хроническим пиелонефритом до и после терапии

Table 1. Comparative parameters of the renal parenchyma dimensions and 18F-FDG metabolism in patients with chronic pyelonephritis before and after therapy

Паренхима почки Parenchyma of the kidney	Контрольная группа Control group (n = 10)	Группа с ХрПН Group with CPN (n = 24)	
		до лечения before treatment	после лечения after treatment
Max diameter, cm	9,2 ± 0,4	6,7 ± 0,3	7,5 ± 0,4*
SUV max, g/ml	8,7 ± 0,5	5,0 ± 0,7	7,8 ± 0,5*

Примечание: ХрПН — хронический пиелонефрит; * — t-критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

Note: CPN — chronic pyelonephritis; * — t-Student's test ($p < 0.05$).

На рисунке 3 представлена картина ПЭТ/КТ визуализации паренхимы почек пациента с проявлениями ХрПН, на котором видно изменение цветовой гаммы, отражающей появление регионов диффузного гипометаболизма 18F-ФДГ (красное — оглушение, синий — аметаболизм), характерного для снижения функциональности элементов нефрона. На ПЭТ/КТ томограммах после проведения курса терапии ИМП наблюдали уменьшение этих зон, подтверждающее обратимость выявленных изменений. Полученные визуальные данные дополнялись математическим расчётом, а увеличение площади паренхимы почек после проведённого лечения подтверждало лабораторные данные о его эффективности (табл. 1).

На рисунке 4 представлена типичная картина ПЭТ/КТ визуализации метаболизма 18F-ФДГ в стенке мочевого пузыря онкологического пациента с проявлениями лучевого цистита до и после проведённой стандартной терапии ИМП, сопровождающейся купированием мочевого синдрома. При этом видно, что метаболизм 18F-ФДГ в тканях стенки мочевого пузыря при проявлениях лучевого воспаления достоверно возрастал, что подтверждалось результатами математического расчёта тропности клеточных структур мочевого пузыря к меченой молекуле. После проведения терапии ИМП визуально и в цифровом выражении метаболическая активность снижалась. Вместе с тем сохранение прежних

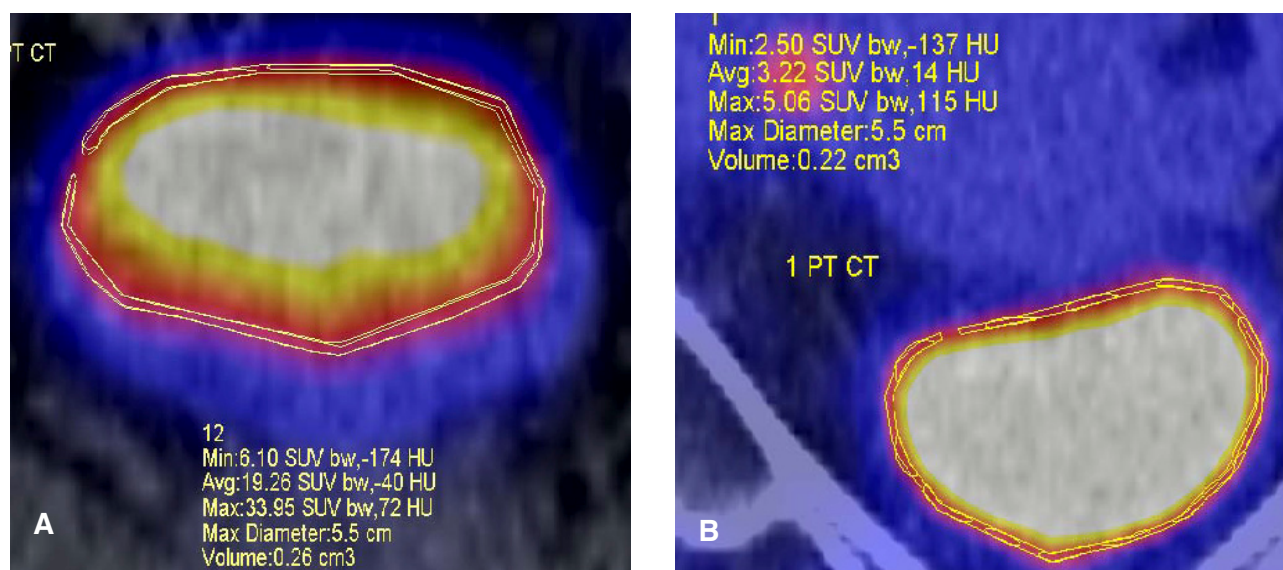


Рисунок 4. Визуальная динамика ПЭТ/КТ метаболизма 18F-ФДГ в стенке мочевого пузыря у пациента с лучевым циститом: А — до лечения; В — после лечения

Figure 4. Visual PET/CT dynamics of 18F-FDG metabolism in the bladder wall in a patient with radiation cystitis: A — before treatment; B — after treatment

Таблица 2. Сравнительные показатели размеров мочевого пузыря и метаболизма 18F-ФДГ у пациентов с лучевым циститом до и после терапии

Table 2. Comparative parameters of the bladder dimensions and 18F-FDG metabolism in patients with radiation cystitis before and after therapy

Детрузор <i>Detrusor</i>	Контрольная группа <i>Control group</i> (n = 10)	Группа с ЛЦ <i>Group with RadC (n = 21)</i>	
		до лечения <i>before treatment</i>	после лечения <i>after treatment</i>
Max diameter, cm	8,9 ± 0,4	5,6 ± 0,3	5,7 ± 0,4
Volume, cm ³	0,35 ± 0,07	0,25 ± 0,05	0,22 ± 0,04
SUV max, g/ml	5,6 ± 1,0	28,2 ± 4,3	5,2 ± 2,2*

Примечание: ЛЦ — лучевой цистит; * — t-критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

Note: RadC — radiation cystitis; * — t-Student's test ($p < 0.05$).

размеров диаметра и объёма мочевого пузыря могло быть следствием глубоких фиброзных изменений стенки органа (табл. 2).

Обсуждение

На современном этапе медицинских познаний единственным объективным методом диагностики патологического процесса в урологии считается цитобиопсия, отражающая клеточный состав изучаемой ткани и выраженность деструктивных процессов в ней. Однако этот метод не позволяет ответить на вопрос о функциональности изучаемых структур, а главное, об обратимости выявленных изменений. Совмещённая

ПЭТ/КТ в отличие от других методов визуализации имеет множество преимуществ, включая высокое временное разрешение и чувствительность, позволяющие получать динамическое трёхмерное изображение, превосходное пространственно-временное разрешение, абсолютное количественное определение с моделированием кинетики радиоактивных индикаторов и трёхмерную совместную регистрацию с изображением всех мочевыводящих путей в одном исследовании [14, 15]. Наши пилотные исследования активности ПЭТ/КТ метаболизма энергоёмких молекул 18F-ФДГ показали неоднозначность молекулярно-клеточной

реакции на различных уровнях мочевой системы при воздействии патогена и активности проявлений патологии, вместе с тем они позволили констатировать обратимость выявленных изменений, что может быть использовано в качестве дополнения к результатам проводимой биопсии органа, а при наличии противопоказаний или высокой опасности осложнений при её проведении — в качестве альтернативы.

Заключение

Состояние метаболизма ^{18}F -ФДГ в тканях почек и мочевого пузыря может объективно отражать функциональность тканей, активность воспаления и обратимость его последствий, дополнять клинично-лабораторные данные об эффективности проводимого лечения. Проведённые исследования носят пилотный характер, что требует дальнейшего изучения и уточнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Werner RA, Ordonez AA, Sanchez-Bautista J, Marcus C, Lapa C, Rowe SP, Pomper MG, Leal JP, Lodge MA, Javadi MS, Jain SK, Higuchi T. Novel Functional Renal PET Imaging With ^{18}F -FDS in Human Subjects. Clin Nucl Med. 2019;44(5):410–411. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002494.
- 2 Toyama Y, Werner RA, Ruiz-Bedoya CA, Ordonez AA, Takase K, Lapa C, Jain SK, Pomper MG, Rowe SP, Higuchi T. Current and future perspectives on functional molecular imaging in nephro-urology: theranostics on the horizon. Theranostics. 2021;11(12):6105–6119. DOI: 10.7150/thno.58682.
- 3 Werner RA, Chen X, Lapa C, Koshino K, Rowe SP, Pomper MG, Javadi MS, Higuchi T. The next era of renal radionuclide imaging: novel PET radiotracers. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(9):1773–1786. DOI: 10.1007/s00259–019–04359–8.
- 4 Ruiz-Bedoya CA, Ordonez AA, Werner RA, Plyku D, Klunk MH, Leal J, Lesniak WG, Holt DP, Dannals RF, Higuchi T, Rowe SP, Jain SK. ^{11}C -PABA as a PET Radiotracer for Functional Renal Imaging: Preclinical and First-in-Human Study. J Nucl Med. 2020;61(11):1665–1671. DOI: 10.2967/jnumed.119.239806.
- 5 Badawi RD, Shi H, Hu P, Chen S, Xu T, Price PM, Ding Y, Spencer BA, Nardo L, Liu W, Bao J, Jones T, Li H, Cherry SR. First Human Imaging Studies with the EXPLORER Total-Body PET Scanner. J Nucl Med. 2019;60(3):299–303. DOI: 10.2967/jnumed.119.226498.
- 6 Qin Z, Hoh CK, Olson ES, Jahromi AH, Hall DJ, Barback CV, You YH, Yanagita M, Sharma K, Vera DR. Molecular Imaging of the Glomerulus via Mesangial Cell Uptake of Radiolabeled Tilmanocept. J Nucl Med. 2019;60(9):1325–1332. DOI: 10.2967/jnumed.118.223727.
- 7 Shen K, Liu B, Zhou X, Ji Y, Chen L, Wang Q, Xue W. The Evolving Role of ^{18}F -FDG PET/CT in Diagnosis and Prognosis Prediction in Progressive Prostate Cancer. Front Oncol. 2021;11:683793. DOI: 10.3389/fonc.2021.683793.
- 8 Zhou S, Fu H, Liu C, Zhu Z, Zhang J, Weng W, Kang J, Liu Q. Value of ^{11}C -Choline PET/CT-Based Multi-Metabolic Parameter Combination in Distinguishing Early-Stage Prostate Cancer From Benign Prostate Diseases. Front Oncol. 2021;10:600380. DOI: 10.3389/fonc.2020.600380.
- 9 Umbehre MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of ^{11}C -choline and ^{18}F -fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2013;64(1):106–117. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.04.019.
- 10 Berdichevskyy VB, Berdichevskyy BA. Combined positron emission and computed tomography in study of the metabolism of chronic nephrouropathic diseases. Int J Radiat Radiat Ther. 2018;5(5):293. DOI: 10.15406/ijrt.2018.05.00181.
- 11 Vicente AM, Castrejón AS, Muñoz AP, Woll PP, García AN. Impact of ^{18}F -FDG PET/CT with retrograde filling of the urinary bladder in patients with suspected pelvic malignancies. J Nucl Med Technol. 2010;38(3):128–37. DOI: 10.2967/jnmt.109.074146.
- 12 van Oostenbrugge T, Mulders P. Targeted PET/CT imaging for clear cell renal cell carcinoma with radiolabeled antibodies: recent developments using girentuximab. Curr Opin Urol. 2021;31(3):249–254. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000872.
- 13 Weinstein EA, Ordonez AA, DeMarco VP, Murawski AM, Pokkali S, MacDonald EM, Klunk M, Mease RC, Pomper MG, Jain SK. Imaging Enterobacteriaceae infection in vivo with ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Sci Transl Med. 2014;6(259):259ra146. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009815.
- 14 Golan S, Aviv T, Groshar D, Yakimov M, Zohar Y, Prokocimer Y, Nadu A, Baniel J, Domachevsky L, Bernstein H. Dynamic ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT for the Primary Evaluation of Localized Renal Mass: A Prospective Study. J Nucl Med. 2021;62(6):773–778. DOI: 10.2967/jnumed.120.251272.
- 15 Koopman D, van Dalen JA, Stevens H, Slump CH, Knollemans S, Jager PL. Performance of Digital PET Compared with High-Resolution Conventional PET in Patients with Cancer. J Nucl Med. 2020;61(10):1448–1454. DOI: 10.2967/jnumed.119.238105.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вадим Борисович Бердичевский — доктор медицинских наук; доцент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
г. Тюмень, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0186-6514>
e-mail: urotgmu@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vadim B. Berdichevsky — M.D., Dr.Sc. (Med); Assoc. Prof., Dept. of Oncology with the Urology Course, Tyumen State Medical University
Tyumen, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0186-6514>
e-mail: urotgmu@mail.ru

Борис Аркадьевич Бердичевский — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9414-8510>

e-mail: doktor_bba@mail.ru

Алисия Викторовна Романова — аспирант кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-3340-9107>

e-mail: alisochka8972@mail.ru

Фарход Рахимжонович Расулов — аспирант кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4310-4585>

e-mail: fr-doc@mail.ru

Антон Александрович Налетов — ассистент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-8303-393X>

e-mail: ton87@bk.ru

Станислав Викторович Хилькевич — заведующий отделением урологии ГБУЗ ТО ОКБ № 2

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-9874-6705>

e-mail: khilkevichstanislav@mail.ru

Елена Иннокентьевна Гутрова — врач-уролог отделения урологии ГБУЗ ТО ОКБ № 2

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0408-4702>

e-mail: gutrishei@mail.ru

Алексей Леонидович Болдырев — врач-уролог отделения урологии ГБУЗ ТО ОКБ № 2

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-6346-760X>

e-mail: boldyrev.a.l@yandex.ru

Михаил Алексеевич Корабельников — врач-радиолог радиологического центра ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-2553-0545>

e-mail: kma_doc@mail.ru

Boris A. Berdichevsky — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Oncology with the Urology Course, Tyumen State Medical University

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9414-8510>

e-mail: doktor_bba@mail.ru

Alicia V. Romanova — M.D.; Postgraduate, Dept. of Oncology with the Urology Course, Tyumen State Medical University

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-3340-9107>

e-mail: alisochka8972@mail.ru

Farkhod R. Rasulov — M.D.; Postgraduate, Dept. of Oncology with the Urology Course, Tyumen State Medical University

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4310-4585>

e-mail: fr-doc@mail.ru

Anton A. Naletov — M.D.; Assist., Dept. of Oncology with the Urology Course, Tyumen State Medical University

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8303-393X>

e-mail: ton87@bk.ru

Stanislav V. Khilkevich — M.D.; Head, Urology Division, Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9874-6705>

e-mail: khilkevichstanislav@mail.ru

Elena I. Gutrova — M.D.; Urologist, Urology Division, Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-0408-4702>

e-mail: gutrishei@mail.ru

Alexey L. Boldyrev — M.D.; Urologist, Urology Division, Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6346-760X>

e-mail: boldyrev.a.l@yandex.ru

Mikhail A. Korabelnikov — M.D.; Radiologist, Multidisciplinary Clinical Medical Center «Medical City»

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2553-0545>

e-mail: kma_doc@mail.ru



Влияние биологически активных добавок на основе L-карнитина на свободнорадикальные процессы в модельных системах

© Шамиль Н. Галимов¹, Юлия Ю. Громенко², Иван Д. Громенко¹,
Камиль Ш. Галимов³, Ирина Р. Гилязова^{1,4}, Эльмира Ф. Галимова¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

² ООО «Медицинский центр Семья»
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр-т Октября, д. 73, корп. 1

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Институт биохимии и генетики ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр-т Октября, д. 71

Аннотация

Введение. Согласно результатам многочисленных исследований и их метаанализу, эффективность терапии мужского бесплодия микронутриентами-антиоксидантами в различных вариантах остаётся низкой, особенно в части повышения показателей живорождения и частоты клинической беременности. Это может быть обусловлено как эмпирическим характером подобной терапии с дисбалансом редокс-систем эякулята, так и передозировкой отдельных ингредиентов антиоксидантных комплексов.

Цель исследования. Сравнить антиокислительную активность препаратов на основе L-карнитина для лечения мужского бесплодия в эксперименте на модельных системах.

Материалы и методы. Протестированы препараты на основе L-карнитина — «АндроДоз®» (АО «Нижфарм», Россия) и «Проксид® плюс» (Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc., Италия). Антиокислительные свойства препаратов определяли *in vitro* методом регистрации хемилюминесценции в модельных системах, генерирующих активные формы кислорода, с использованием хемилюминометра «LKB-Wallac 1256 chemiluminometer» (Wallac Oy/PerkinElmer®, Финляндия). Хемилюминесценцию оценивали по светосумме и максимальной амплитуде свечения, антиокислительную активность в биологической среде изучали при добавлении препаратов к липидам куриного желтка, аналогичным липопротеиновым комплексам крови.

Результаты. Внесение «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» в инкубационную среду в количестве, сопоставимом по содержанию карнитина с его физиологическим уровнем в семенной плазме, угнетало свечение модельной системы. При этом если «Проксид® плюс» практически полностью ингибировал образование радикалов, то «АндроДоз®» в эквивалентной дозе снижал интенсивность хемилюминесценции на 60%. Приблизительно в тех же пропорциях препараты подавляли интенсивность процессов перекисного окисления липидов в модельной системе с липопротеиновыми комплексами, сходными с липидами крови, то есть антиоксидантная активность сохранялась и в биологической среде. Установлено также уменьшение величины светосуммы хемилюминесценции на фоне применения данных биологически активных добавок, что может свидетельствовать об их протективном влиянии на биологические мембраны.

Заключение. Комбинированные биологически активные добавки обладают высоким антиоксидантным потенциалом. «Проксид® плюс» способен полностью подавлять процессы липопероксидации с возможным развитием дефицита свободных радикалов, обеспечивающих жизненно важные процессы. «АндроДоз®» оказывает более мягкое воздействие на свободнорадикальные явления, обусловленное, очевидно, меньшим содержанием активных ингредиентов и сбалансированным составом, что снижает риски развития осложнений в виде «антиоксидантного парадокса» или редуکتивного стресса.

Ключевые слова: мужское бесплодие; окислительный стресс; антиоксиданты; «АндроДоз®»; «Проксид® плюс»; хемилюминесценция

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** Э. Ф. Галимова — разработка дизайна исследования, написание статьи; Ю. Ю. Громенко — обзор публикаций по теме исследо-

вания; И.Д. Громенко — организация эксперимента, написание статьи; К.Ш. Галимов — получение данных для анализа; И.Р. Гилязова — получение и анализ данных; Ш.Н. Галимов — научное редактирование текста.

✉ Автор, ответственный за переписку: Шамиль Нариманович Галимов; e-mail: sngalim@mail.ru

Поступила в редакцию: 23.08.2021. Принята к публикации: 12.10.2021. Опубликовано: 26.12.2021.

Для цитирования: Галимов Ш.Н., Громенко Ю.Ю., Громенко И.Д., Галимов К.Ш., Гилязова И.Р., Галимова Э.Ф. Влияние биологически активных добавок на основе L-карнитина на свободнорадикальные процессы в модельных системах. *Вестник урологии*. 2021;9(4):21–29. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–21–29.

Impact of dietary supplements based on L-carnitine on free-radical processes in model systems

© Shamil N. Galimov¹, Yulia Yu. Gromenko², Ivan D. Gromenko¹, Kamil Sh. Galimov³, Irina R. Gilyazova^{1,4}, Elmira F. Galimova¹

¹ Bashkir State Medical University

450008, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, 3 Lenin St.

² Medical Center «Family», Ltd.

450054, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, 73 Oktyabrya Ave. bldg. 1

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

119991, Russian Federation, Moscow, 2 Bolshaya Pirogovskaya St. bldg. 1

⁴ Institute of Biochemistry and Genetics — Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences

450054, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, 71 Oktyabrya Ave.

Abstract

Introduction. According to the results of numerous studies and meta-analyses, the effectiveness of male infertility therapy with micronutrients-antioxidants in various variants remains low, especially concerning the increase in live-birth rates and the incidence of clinical pregnancy. This may be due to both the empirical nature of such therapy with an imbalance of ejaculate redox systems, and an overdose of individual ingredients of antioxidant complexes.

Purpose of the study. To evaluate the antioxidant activity of complex preparation based on L-carnitine for the treatment of male infertility in an experimental model system.

Materials and methods. The dietary supplements «AndroDoz®» («Nizhfarm» JSC, Russian Federation) and «Proxeed® plus» (Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc., Italy) were tested. The antioxidant properties of the preparations were determined in vitro by recording chemiluminescence in model systems generating reactive oxygen species using the «LKB-Wallac 1256 chemiluminometer» (Wallac Oy/PerkinElmer®, Finland). Chemiluminescence was evaluated by the light sum and the maximum amplitude of the glow, the antioxidant activity in the biological environment was studied when adding drugs to chicken yolk lipids similar to blood lipoprotein complexes.

Results. The introduction of «AndroDoz®» and «Proxeed® plus» into the incubation medium in an amount comparable to the physiological level of L-carnitine in seminal plasma, inhibited the luminescence of the model system. At the same time, if «Proxeed® plus» almost completely inhibited the formation of radicals, then an equivalent dose of «AndroDoz®» reduced the intensity of chemiluminescence by 60%. Approximately in the same proportions, the preparations suppressed the intensity of lipid peroxidation processes in a model system with lipoprotein complexes similar to blood lipids, that is, the antioxidant activity was preserved in the biological environment. A decrease in the value of the chemiluminescence light sum was also found against the background of the use of these dietary supplements, which may indicate their protective effect on biological membranes, including subcellular structures of spermatozoa.

Conclusion. The combined dietary supplements used in the study have a high antioxidant potential. The preparation «Proxeed® plus» can completely suppress the processes of lipoperoxidation with the possible development of a deficiency of free radicals that provide vital processes. The preparation «AndroDoz®» has a milder effect on free-radical phenomena probably due to a lower content of active ingredients and a balanced composition, which reduces the risk of complications in the form of an «antioxidant paradox» or reductive stress.

Keywords: male infertility; oxidative stress; antioxidants; «AndroDoz®»; «Proxeed® plus»; chemiluminescence

Financing. The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: Elmira F. Galimova — research conception, research design development, drafting the manuscript; Yulia Yu. Gromenko — literature review; Ivan D. Gromenko — experiment design and implementation, drafting the manuscript; Kamil Sh. Galimov — data acquisition; Irina R. Gilyazova — data acquisition, data analysis, data interpretation; Shamil N. Galimov — scientific editing, supervision.

✉ Corresponding author: Shamil N. Galimov; e-mail: sngalim@mail.ru

Received: 08/23/2021. Accepted: 10/12/2021. Published: 12/26/2021.

For citation: Galimov Sh.N., Gromenko Yu.Yu., Gromenko I.D., Galimov K.Sh., Gilyazova I.R., Galimova E.F. Impact of dietary supplements based on L-carnitine on free-radical processes in model systems. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):21–29. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–21–29.

Введение

В настоящее время существует множество экономически эффективных методов лечения бесплодия у женщин, однако при мужском бесплодии возможности успешного лечения ограничены [1, 2, 3]. В мире от бесплодия страдает 12–15% супружеских пар, то есть эта проблема является глобальной и затрагивает, по некоторым оценкам, до 90 миллионов человек [4, 5]. В России число мужчин с бесплодием за последние 20 лет увеличилось более чем в 2 раза [6]. Согласно данным большинства исследований, мужской фактор выступает причиной бесплодия в половине и более случаев [7, 8].

Исходя из ведущей роли окислительного стресса в развитии мужского бесплодия для улучшения качества спермы наиболее часто применяется эмпирическая терапия различными антиоксидантами [9, 10, 11, 12]. Центральным механизмом действия комплекса микронутриентов подобного типа называется нормализация баланса про- и антиоксидантных систем эякулята без достаточного теоретического/экспериментального обоснования выбора комбинаций препаратов, их дозировок, режима назначения и дизайна исследования. Относительно низкая эффективность коррекции мужского бесплодия объясняется почти исключительно малой выборкой пациентов (недостаточной мощностью исследования) и т. п. При этом игнорируется то обстоятельство, что нормальное функционирование сперматозоидов, как и других живых клеток, возможно лишь в узком диапазоне значений окислительно-восстановительного статуса, который может быть сравнительно легко разбалансирован при назначении антиоксидантов в неадекватных дозах [13, 14]. В связи с этим в настоящей работе была предпринята попытка анализа некоторых сторон влияния антиоксидантных соединений на свободно-радикальные явления *in vitro* в диапазоне концентраций, близких к их содержанию в семенной плазме мужчин [15].

Цель исследования: сравнить антиокислительную активность препаратов на основе L-карнитина для лечения мужского бесплодия в эксперименте на модельных системах.

Материалы и методы

В работе были использованы препараты на основе L-карнитина — «АндроДоз®» (АО «Нижфарм», Россия) и «Проксид® плюс» (Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc., Италия), ко-

торые применяются с целью нормализации параметров спермы при идиопатическом бесплодии [13, 16].

Одна капсула «АндроДоз®» содержит 180 мг L-аргинина, 60 мг L-карнитина, 23 мг L-карнозина, 2,5 мг коэнзима Q₁₀, 1,5 мг глицирризиновой кислоты, 1,2 мг цинка, 0,8 мг витамина E, 0,09 мг витамина A, 8,5 мкг селена. Суточный приём — 4 капсулы, что соответствует 12–80% рекомендуемого уровня их суточного потребления.

Одно саше «Проксид® плюс» содержит 1000 мг L-карнитина, 500 мг ацетил-L-карнитина, 50 мкг селена, 20 мг коэнзима Q₁₀, 1000 мг фруктозы, 50 мг лимонной кислоты, 10 мг цинка, 90 мг аскорбиновой кислоты, 200 мкг фолиевой кислоты, 1,5 мкг витамина B₁₂. Суточный приём — 2 саше, что соответствует или выше рекомендуемого уровня суточного потребления.

Важнейшим компонентом обеих комбинаций является L-карнитин. Кроме того, оба состава включают коэнзим Q₁₀, селен, цинк, другие же ингредиенты отличаются. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что содержание этих четырёх основных соединений в пересчёте на суточную дозу в «Проксид® плюс» намного больше, чем в «АндроДоз®»: по карнитину — в 12 раз, по коэнзиму Q₁₀ и цинку — в 4 раза, по селену — в 3 раза.

Интенсивность свободно-радикальных процессов и антиокислительную активность биологически активных добавок определяли методом регистрации хемилюминесценции (ХЛ) в модельных системах, генерирующих активные формы кислорода (АФК) с использованием хемилюминометра LKB-Wallac 1256 (Wallac Oy/PerkinElmer®, Финляндия). Количественно ХЛ оценивали по светосумме и максимальной амплитуде свечения, которые соответствовали скорости образования АФК. Антиокислительную активность препаратов в биологической среде тестировали при их добавлении к липидам куриного желтка, аналогичным липопротеиновым комплексам крови.

«АндроДоз®» растворяли в бидистиллированной воде до концентрации карнитина 0,65 мг/мл, то есть таким образом, чтобы его конечная концентрация в среде инкубации соответствовала физиологическому уровню в спермоплазме [15]. «Проксид® плюс» разводили до концентрации карнитина в 2,8 раза большей, то есть соответствующей превышению его содержания в суточной дозе по сравнению с «АндроДоз®».

Методы статистического анализа. Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Данные обработаны непараметрическими методами и представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Различия изучали с использованием U-теста Манна–Уитни. Достоверными считали результаты при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

На рисунке 1 приведены результаты сравнительного анализа препаратов в модельной системе *in vitro*, генерирующей АФК. Представленные данные свидетельствуют о достаточно высокой антиоксидантной активности препаратов. Добавление «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» в инкубационную среду в количестве, сопоставимом по содержанию карнитина с его физиологическим уровнем в семенной плазме, значительно угнетало свечение модельной системы. Степень подавления генерации АФК существенно отличалась: если «Проксид® плюс» практически полностью блокировал процессы радикалообразования, то «АндроДоз®» в эквивалентной дозе снижал интенсивность свечения на 60%.

Близкие результаты были получены при исследовании активности препаратов с помощью второй тест-системы, которая позво-

ляет оценить их действие на интенсивность процессов перекисного окисления липидов. С этой целью «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» добавляли к липидам куриного желтка, сходным по составу с липидами крови.

Из представленных записей хемилюминограмм следует, что показатели медленной вспышки заметно уменьшаются при добавлении в модельную систему «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» (рис. 2), то есть антиокислительные свойства этих препаратов проявляются и в биологической среде.

Результаты определения светосуммы свечения (полный выход зарегистрированного излучения) как интегрального параметра интенсивности хемилюминесценции и другие показатели люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) представлены в таблице 1.

Анализ общей антиокислительной активности позволил выявить статистически значимые различия между значениями светосуммы, которые при добавлении «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» уменьшались, соответственно, на 26 и 38%. Существуют доказательства, что величина светосуммы ХЛ отражает потенциальную способность клеточных липидов вступать в реакции окисления [17]. Исходя из этого, правомерно мнение о протективном действии данных биологически активных добавок в отношении биологических мембран.

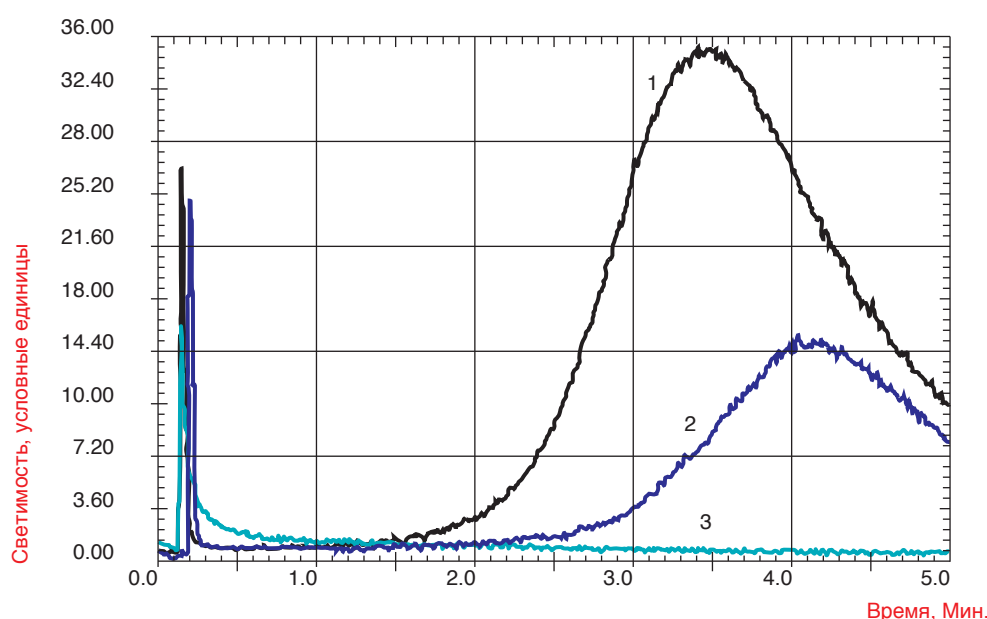


Рисунок 1. Запись хемилюминесценции в модельной системе, генерирующей активные формы кислорода, при добавлении различных препаратов: 1 — контроль; 2 — «АндроДоз®»; 3 — «Проксид® плюс»

Figure 1. Chemiluminescence recording in a model system that generates reactive oxygen species when adding of various preparations: 1 — control; 2 — «AndroDoz®»; 3 — «Proxceed® plus»

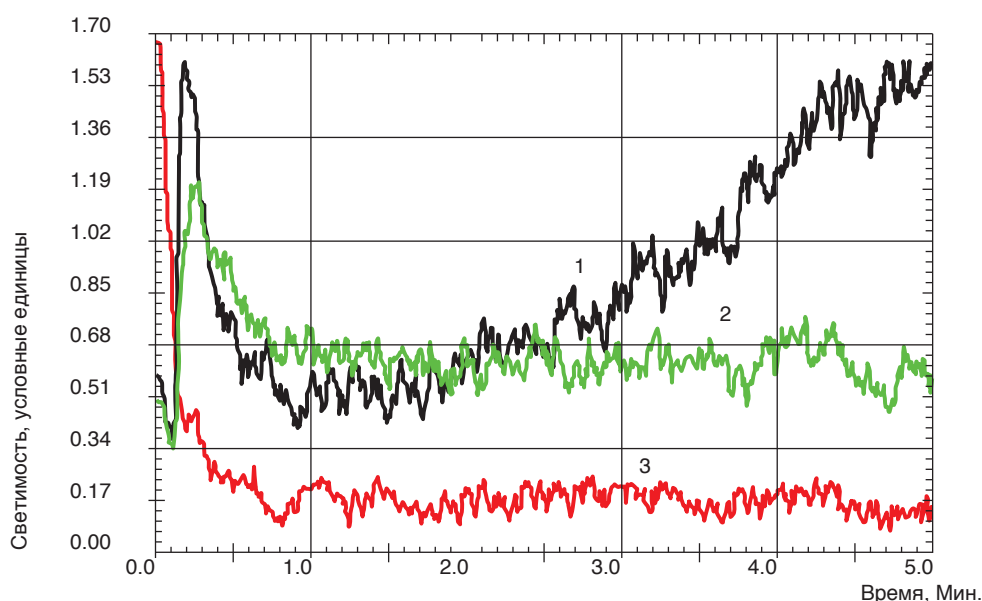


Рисунок 2. Запись хемилюминесценции в системе, инициирующей реакции перекисного окисления липидов, при добавлении различных препаратов: 1 — контроль; 2 — «АндроДоз®»; 3 — «Проксид® плюс»

Figure 2. Chemiluminescence recording in a system that initiates lipid peroxidation reactions when adding various preparations: 1 — control; 2 — «AndroDoz®»; 3 — «Proxeed® plus»

Пропорционально светосумме при добавлении препаратов снижается также индекс максимальной светимости, что косвенно свидетельствует об увеличении антиокислительной ёмкости модельной системы. На основании этих данных можно предположить, что использованные в настоящей работе комплексы биологически активных веществ при применении *in vivo* потенциально способны модулировать свойства семенной жидкости благодаря повышению уровня суммарной антиокислительной активности.

Обсуждение

Одним из основных показаний для антиоксидантной терапии является идиопатическая форма мужского бесплодия, исходя из постулата о ведущей роли окислительного стресса в генезе нарушений оплодотворяющей способности сперматозоидов. Мужское бесплодие, в целом, является едва не самой частой патологией, при которой назначаются антиоксиданты.

По данным последнего кокрейновского метаанализа, результаты такого лечения

Таблица 1. Уровень люминолзависимой хемилюминесценции в модельной системе при добавлении препаратов (усл. ед.), $n = 20$

Table 1. The level of luminol-dependent chemiluminescence in the model system when adding the preparations (arb. units), $n = 20$

Параметр Parameter	Контроль Control (M ± m)	«АндроДоз®» «AndroDoz®» (M ± m)	p	«Проксид® плюс» «Proxeed® plus» (M ± m)	p
Светосумма Light sum	3,9 ± 0,16	2,9 ± 0,19	0,000	2,4 ± 0,18	0,000
Спонтанная светимость Spontaneous luminosity	1,27 ± 0,06	1,3 ± 0,2	0,886	0,7 ± 0,14	0,000
Максимальная светимость Maximum luminosity	1,67 ± 0,06	1,1 ± 0,14	0,001	1,1 ± 0,1	0,000

не всегда удовлетворительны и не поддаются однозначной интерпретации [18]. В работу было включено 61 исследование, в которых приняли участие 6264 бесплодных мужчины в возрасте от 18 до 65 лет. Всего было использовано 18 различных пероральных антиоксидантов. Авторами представлены доказательства «низкого» или «очень низкого» качества о том, что добавление антиоксидантов у субфертильных пациентов может незначительно улучшить показатели живорождения и частоту клинических беременностей у пар, посещающих клиники по лечению бесплодия. Вместе с тем, при исключении из анализа исследований с систематическими ошибками феномен увеличения живорождений не был подтверждён. В заключении авторы настоятельно советуют информировать супружеские пары о том, что текущие данные об эффективности антиоксидантов являются неубедительными вследствие некорректной отчётности о методах рандомизации, отсутствия данных об исходах клинической беременности, часто неясного или высокого отсева пациентов, а также погрешностей в результатах исследования из-за низкой частоты наступления беременности и рождения живого ребёнка и небольших размеров выборки. В обзоре также содержится ставшая уже дежурной в подобного рода сообщениях рекомендация проведения масштабных хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для уточнения роли и места антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия.

Существуют и другие мнения о сложившейся в современной андрологии ситуации с применением антиоксидантов. Согласно одному из них, возможно развитие так называемого «антиоксидантного парадокса», когда введение больших доз антиоксидантов сопровождается незначительным или нулевым профилактическим/лечебным эффектом, что может быть обусловлено резистентностью эндогенных редокс-систем к высоким дозам пищевых антиоксидантов [14, 19]. С этих позиций регулирование уровней эндогенных антиоксидантов (например, путём введения слабых прооксидантов) может быть более полезным подходом к лечению и профилактике инфертильности, чем потребление больших доз антиоксидантов.

Показательны результаты свежего глобального опроса 1327 специалистов в области репродукции для определения клинической полезности тестирования на оксидативный стресс и назначения антиоксидантов для лечения мужского бесплодия [20]. Как выяснилось, почти 86% андрологов регулярно назначают антиоксиданты на срок от 3 до 6 месяцев, тогда как две трети опрошенных не проводят никаких тестов на наличие оксидативного стресса, то есть имеет место практически бесконтрольная терапия. При этом, только 19,7% специалистов признали убедительными доказательства, подтверждающие необходимость использования антиоксидантов, в то время как 22,2% сочли их бесполезными, а большинство (52,3%) нашли их скромными.

Ранее нами было продемонстрировано, что эмпирическая антиоксидантная терапия способна привести к истощению физиологических уровней АФК и развитию гипертрофированного состояния основных редокс-систем эякулята, то есть явлений редуктивного стресса как зеркального отражения окислительного стресса с аналогичными негативными последствиями для детородной функции [3]. На базе этих данных была сформулирована концепция управляемой пероксидации и адекватной контролируемой терапии окислительного стресса, согласно которой применение антиоксидантов, а также корректировка дозы и режима их назначения должны сопровождаться обязательным динамическим мониторингом спермограммы и окислительно-восстановительного статуса семенной плазмы. Аппаратные возможности для экспресс-диагностики редокс-состояния эякулята появились сравнительно недавно с разработкой системы MiOXSYS (Male Infertility Oxidative Stress System), с помощью которой проводится быстрая объективная оценка окислительно-восстановительного баланса при мужском бесплодии [21].

Как следует из настоящего исследования, необходимо также предварительное тестирование антиоксидантных характеристик препаратов *in vitro* для выбора оптимального подхода к их назначению и профилактике осложнений в виде редуктивного стресса.

В результате проведённых нами исследований установлено, что комплексные препараты обладают высокой способностью

к нейтрализации свободных радикалов в модельных условиях. Антиоксидантные эффекты «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» обусловлены, в первую очередь, компонентами, непосредственно влияющими на определенные звенья патогенеза окислительного стресса, которые подробно описаны в научной литературе. Обе биологически активные добавки нашли применение в андрологической практике, в ряде исследований констатировано повышение объёма эякулята, прогрессивной подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, а также снижение индекса фрагментации ДНК [11, 16]. В то же время в этих работах не было представлено данных об увеличении частоты наступления беременности и рождения живого ребёнка на фоне и после лечения, а также сведений о степени проявления у пациентов оксидативного стресса.

Заключение

В настоящем исследовании *in vitro* подтверждён высокий антиоксидантный потенциал многокомпонентных комбинированных составов на основе карнитина, витаминов и микроэлементов. В эквивалентных по карнитину дозах установлено более выраженное ингибирующее влияние препарата «Проксид® плюс» вплоть до полного подавления липопероксидации, что может индуцировать дефицит свободных радикалов, необходимых для нормального обеспечения жизненно важных процессов. Умеренные эффекты «АндроДоз®» обусловлены, очевидно, меньшим содержанием биологически активных ингредиентов и более сбалансированным составом, что снижает риски развития осложнений в виде «антиоксидантного парадокса» или редуکتивного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Barik G, Chaturvedula L, Bobby Z. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Infertility: An Interventional Study. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(3):204–209. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_135_18.
- 2 Evans EPP, Scholten JTM, Mzyk A, Reyes-San-Martin C, Llumbet AE, Hamoh T, Arts EGJM, Schirhagl R, Cantineau AEP. Male subfertility and oxidative stress. *Redox Biol.* 2021;46:102071. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102071.
- 3 Галимов Ш.Н., Божедомов В.А., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н., Сухих Г.Т. Мужское бесплодие: молекулярные и иммунологические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. ISBN: 978–5-9704–5334–6
- 4 Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- 5 Martin-Hidalgo D, Bragado MJ, Batista AR, Oliveira PF, Alves MG. Antioxidants and Male Fertility: from Molecular Studies to Clinical Evidence. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(4):89. DOI: 10.3390/antiox8040089.
- 6 Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадркин И.А., Шадркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(4):4–12. DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–4–4–12.
- 7 Agarwal A, Majzoub A, Parekh N, Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. *World J Mens Health.* 2020;38(3):308–322. DOI: 10.5534/wjmh.190068.
- 8 Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, La Vignera S, Calogero AE. Molecular Biology of Spermatogenesis: Novel Targets of Apparently Idiopathic Male Infertility. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1728. DOI: 10.3390/ijms21051728.
- 9 Cardoso JP, Cocuzza M, Elterman D. Optimizing male fertility: oxidative stress and the use of antioxidants. *World J Urol.* 2019;37(6):1029–1034. DOI: 10.1007/s00345–019–02656–3.

REFERENCES

- 1 Barik G, Chaturvedula L, Bobby Z. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Infertility: An Interventional Study. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(3):204–209. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_135_18.
- 2 Evans EPP, Scholten JTM, Mzyk A, Reyes-San-Martin C, Llumbet AE, Hamoh T, Arts EGJM, Schirhagl R, Cantineau AEP. Male subfertility and oxidative stress. *Redox Biol.* 2021;46:102071. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102071.
- 3 Galimov Sh.N., Bozhedomov V.A., Galimova E.F., Pavlov V.N., Sukhikh G.T. Male infertility: molecular and immunological aspects. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.). ISBN: 978–5-9704–5334–6
- 4 Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- 5 Martin-Hidalgo D, Bragado MJ, Batista AR, Oliveira PF, Alves MG. Antioxidants and Male Fertility: from Molecular Studies to Clinical Evidence. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(4):89. DOI: 10.3390/antiox8040089.
- 6 Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Experimental and clinical urology.* 2019;(4):4–12. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–4–4–12.
- 7 Agarwal A, Majzoub A, Parekh N, Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. *World J Mens Health.* 2020;38(3):308–322. DOI: 10.5534/wjmh.190068.
- 8 Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, La Vignera S, Calogero AE. Molecular Biology of Spermatogenesis: Novel Targets of Apparently Idiopathic Male Infertility. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1728. DOI: 10.3390/ijms21051728.
- 9 Cardoso JP, Cocuzza M, Elterman D. Optimizing male fertility: oxidative stress and the use of antioxidants. *World J Urol.* 2019;37(6):1029–1034. DOI: 10.1007/s00345–019–02656–3.

- 10 Галимов Ш. Н., Ахметов Р. М., Галимова Э. Ф., Байрамгулов Ф. М., Биккулова Л. Р. Молекулярные аспекты влияния комплекса Сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии. Урология. 2017;(2):88–92. DOI: 10.18565/urol.2017.2.88–92
- 11 Божедомов В. А., Камалов А. А., Божедомова Г. Е., Козлова В. И., Камарина Р. А., Епанчинцева Е. А. Влияние биологически активной добавки ««АндроДоз»®»® на показатели спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием в форме олигозооспермии в сочетании с астено- и/или тератозооспермией: данные открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования. Андрология и генитальная хирургия. 2019;20(1):108–119. DOI: 10.17650/2070–9781–2019–20–1–108–119
- 12 Aitken RJ, Drevet JR. The Importance of Oxidative Stress in Determining the Functionality of Mammalian Spermatozoa: A Two-Edged Sword. Antioxidants (Basel). 2020;9(2):111. DOI: 10.3390/antiox9020111.
- 13 Галимов Ш. Н., Гайсина А. Р., Хайбуллина З. Г., Галимова Э. Ф. Редокс-состояние пиридиннуклеотидов, уровень кальция и циклического АМФ в семенной плазме ассоциированы с качеством эякулята при идиопатическом бесплодии. Известия Уфимского научного центра РАН. 2018;(3–1):75–79. DOI: 10.31040/2222–8349–2018–1–3–75–79.
- 14 Henkel R, Sandhu IS, Agarwal A. The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? Andrologia. 2019;51(1): e13162. DOI: 10.1111/and.13162.
- 15 Lazzarino G, Listorti I, Bilotta G, Capozzolo T, Amorini AM, Longo S, Caruso G, Lazzarino G, Tavazzi B, Bilotta P. Water- and Fat-Soluble Antioxidants in Human Seminal Plasma and Serum of Fertile Males. Antioxidants (Basel). 2019;8(4):96. DOI: 10.3390/antiox8040096.
- 16 Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogavac-Stanojevic N, Busetto GM, Virmani A, Agarwal A. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. Andrologia. 2019;51(6): e13267. DOI: 10.1111/and.13267.
- 17 Фархутдинов Р. Р., Галимов Ш. Н., Галимова Э. Ф. Свободнорадикальное окисление в норме и патологии. Практикующий врач сегодня. 2010;(2):54–61. eLIBRARY ID: 23961275
- 18 Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3): CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
- 19 Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? Br J Clin Pharmacol. 2013;75(3):637–44. DOI: 10.1111/j.1365–2125.2012.04272.x.
- 20 Agarwal A, Finelli R, Selvam MKP, Leisegang K, Majzoub A, Tadros N, Ko E, Parekh N, Henkel R, Durairajanayagam D, Colpi GM, Cho CL, Sallam HN, Park HJ, Saleh R, Micic S, Ambar RF, Zini A, Tremellen K, Alvarez JG, Palani A, Arafa M, Gava MM, Jindal S, Amar E, Kopa Z, Moein MR, Busetto GM, Sengupta P, Kavoussi P, Maldonado I, Fikri J, Borges E, Martinez M, Bojovic D, Rajmil O, Aydos K, Parekattil S, Marmar JL, Sefrioui O, Jungwirth A, Peña MGR, Cordts EB, Elbardi H, Mostafa T, Sabbaghian M, Sadighi Gilani MA, Morimoto Y, Alves MG, Spasic A, Kenic U, Ramsay J, Akande EO, Oumeziane A, Dozortsev D, Chung E, Bell EG, Allegra A, Tanos V, Fiadjoe M, Gurgan T, Abou-Abdallah M, Al-Rumaih H, Oborna I, Arab H, Esteves S, Amer M, Kadioglu A, Yuzko O, Korsak V, Shah R. A Global Survey of Reproductive Specialists to Determine the Clinical Utility of Oxidative Stress Testing and Antioxidant Use in Male Infertility. World J Mens Health. 2021;39(3):470–488. DOI: 10.5534/wjmh.210025.
- 10 Galimov S.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F., Bairamgulov F.M., Bikkulova L.R. [Molecular aspects of the impact of the Speroton complex on the male fertility in idiopathic infertility]. Urologiia. 2017;(2):88–92. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.2.88–92.
- 11 Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E., Kozlova V.I., Kamarina R.A., Epanchintseva E.A. Effect of the AndroDoz® nutritional supplement on spermogram values in men with idiopathic infertility in the form of oligospermia in combination with astheno- and/or teratozoospermia: data from an open randomized prospective multicenter study. Andrology and Genital Surgery. 2019;20(1):108–119. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070–9781–2019–20–1–108–119
- 12 Aitken RJ, Drevet JR. The Importance of Oxidative Stress in Determining the Functionality of Mammalian Spermatozoa: A Two-Edged Sword. Antioxidants (Basel). 2020;9(2):111. DOI: 10.3390/antiox9020111.
- 13 Galimov Sh.N., Gaisina A.R., Khaybullina Z.G., Galimova E.F. Redox-state of pyridinnucleotides, calcium level and cyclic amp in seminal plasma associated with sperm quality in idiopathic infertility. Izvestiya Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN. 2018;(3–1):75–79. (In Russ.). DOI: 10.31040/2222–8349–2018–1–3–75–79.
- 14 Henkel R, Sandhu IS, Agarwal A. The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? Andrologia. 2019;51(1): e13162. DOI: 10.1111/and.13162.
- 15 Lazzarino G, Listorti I, Bilotta G, Capozzolo T, Amorini AM, Longo S, Caruso G, Lazzarino G, Tavazzi B, Bilotta P. Water- and Fat-Soluble Antioxidants in Human Seminal Plasma and Serum of Fertile Males. Antioxidants (Basel). 2019;8(4):96. DOI: 10.3390/antiox8040096.
- 16 Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogavac-Stanojevic N, Busetto GM, Virmani A, Agarwal A. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. Andrologia. 2019;51(6): e13267. DOI: 10.1111/and.13267.
- 17 Farkhutdinov R. R., Galimov Sh. N., Galimova E. F. Free radical oxidation in health and disease. Praktikuyushchiy vrach segodnya. 2010;(2):54–61. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23961275
- 18 Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3): CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
- 19 Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? Br J Clin Pharmacol. 2013;75(3):637–44. DOI: 10.1111/j.1365–2125.2012.04272.x.
- 20 Agarwal A, Finelli R, Selvam MKP, Leisegang K, Majzoub A, Tadros N, Ko E, Parekh N, Henkel R, Durairajanayagam D, Colpi GM, Cho CL, Sallam HN, Park HJ, Saleh R, Micic S, Ambar RF, Zini A, Tremellen K, Alvarez JG, Palani A, Arafa M, Gava MM, Jindal S, Amar E, Kopa Z, Moein MR, Busetto GM, Sengupta P, Kavoussi P, Maldonado I, Fikri J, Borges E, Martinez M, Bojovic D, Rajmil O, Aydos K, Parekattil S, Marmar JL, Sefrioui O, Jungwirth A, Peña MGR, Cordts EB, Elbardi H, Mostafa T, Sabbaghian M, Sadighi Gilani MA, Morimoto Y, Alves MG, Spasic A, Kenic U, Ramsay J, Akande EO, Oumeziane A, Dozortsev D, Chung E, Bell EG, Allegra A, Tanos V, Fiadjoe M, Gurgan T, Abou-Abdallah M, Al-Rumaih H, Oborna I, Arab H, Esteves S, Amer M, Kadioglu A, Yuzko O, Korsak V, Shah R. A Global Survey of Reproductive Specialists to Determine the Clinical Utility of Oxidative Stress Testing and Antioxidant Use in Male Infertility. World J Mens Health. 2021;39(3):470–488. DOI: 10.5534/wjmh.210025.

- 21 Agarwal A, Panner Selvam MK, Arafa M, Okada H, Homa S, Killeen A, Balaban B, Saleh R, Armagan A, Roychoudhury S, Sikka S. Multi-center evaluation of oxidation-reduction potential by the MiOXSYS in males with abnormal semen. Asian J Androl. 2019;21(6):565–569. DOI: 10.4103/aja.aja_5_19.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шамиль Нариманович Галимов — доктор медицинских наук, профессор; декан медико-профилактического факультета, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>
e-mail: sngalim@mail.ru

Юлия Юрьевна Громенко — кандидат медицинских наук; главный врач ООО «Медицинский центр Семья»
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3373-0873>
e-mail: info@medufa.ru

Иван Дмитриевич Громенко — ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>
e-mail: gromenko@mail.ru

Камиль Шамилович Галимов — студент института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>
e-mail: kamil9819@mail.ru

Ирина Ришатовна Гилязова — кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник ФГБНУ Института биохимии и генетики УФИЦ РАН
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>
e-mail: gilyasova_irina@mail.ru

Эльмира Фанисовна Галимова — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>
e-mail: efgalimova@mail.ru

- 21 Agarwal A, Panner Selvam MK, Arafa M, Okada H, Homa S, Killeen A, Balaban B, Saleh R, Armagan A, Roychoudhury S, Sikka S. Multi-center evaluation of oxidation-reduction potential by the MiOXSYS in males with abnormal semen. Asian J Androl. 2019;21(6):565–569. DOI: 10.4103/aja.aja_5_19.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Shamil N. Galimov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Dean, Faculty of Medicine and Prevention; Head, Dept. of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>
e-mail: sngalim@mail.ru

Yulia Yu. Gromenko — M.D., Cand.Sc. (Med); Chief Medical Officer, Medical Center «Family», Ltd.
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3373-0873>
e-mail: info@medufa.ru

Ivan D. Gromenko — Assist., Dept. of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>
e-mail: gromenko@mail.ru

Kamil Sh. Galimov — Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>
e-mail: kamil9819@mail.ru

Irina R. Gilyazova — Cand.Sc. (Biol), Assoc. Prof.; Assoc. Prof., Dept. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; Senior Research Fellow, Institute of Biochemistry and Genetics — Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>
e-mail: gilyasova_irina@mail.ru

Elmira F. Galimova — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc. Prof.; Prof. Dept. of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>
e-mail: efgalimova@mail.ru



Липидомный профиль семенной плазмы при необструктивной азооспермии с остановкой созревания сперматозоидов

© Сафар И. Гамидов^{1,2}, Тарас В. Шатылко¹, Алихан Х. Тамбиев²,
Алиса О. Токарева¹, Виталий В. Чаговец¹, Тимур Б. Бицоев²,
Наталья Л. Стародубцева¹, Алина Ю. Попова¹, Владимир Е. Франкевич¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Аннотация

Введение. Различие между обструктивной азооспермией и необструктивной азооспермией с остановкой созревания сперматозоидов имеет важное значение для выбора тактики лечения и адекватного консультирования супружеской пары.

Цель исследования. Оценка липидомного профиля эякулята у пациентов с остановкой созревания сперматозоидов.

Материалы и методы. Исследованы образцы семенной плазмы на липидомный состав 24 мужчин с нормозооспермией и 64 мужчин с азооспермией, последним была проведена микродиссекционная биопсия яичка с последующим гистологическим исследованием. Из эякулята выделены липиды методом экстракции Фолча. Данные липидомного анализа были сопоставлены с результатами патоморфологического исследования.

Результаты. При сравнении группы с остановкой созревания сперматозоидов и группы контроля были выбраны как статистически значимые 22 липида в режиме положительных ионов и 11 липидов в режиме отрицательных ионов. Липиды преимущественно относятся к классам (гексозил) церамидов, сфингомиелинов и фосфотидилхолинов — простых эфиров и окисленных липидов. При многофакторном анализе статистически значимыми предикторами остановки созревания сперматозоидов оказались содержание следующих липидов: *PC 16:0_22:6* (β -коэффициент: -0,73; 95% доверительный интервал (ДИ): от -1,42 до -0,27; отношение шансов (ОШ): 0,48; доверительный интервал отношения шансов (ДИ ОШ): от 0,24 до 0,76; критерий Вальда: -2,58; $p = 0,01$); *SM d20:1/22:2* (β -коэффициент: 4,96; 95% ДИ: от 2,29 до 9,13; ОШ: 142,31; ДИ ОШ: от 9,90 – 9,22¹⁰³; критерий Вальда: 2,93; $p = 0,003$); *PG 20:3_22:6* (β -коэффициент: 2,52; 95% ДИ: от 1,13 до 4,49; ОШ: 12,37; ДИ ОШ: от 3,10 до 89,27; критерий Вальда: 3,02; $p = 0,002$); *PC O- 16:1/16:0* (β -коэффициент: -1,96; 95% ДИ: от -4,12 до 0,27; ОШ: 0,14; ДИ ОШ: от 0,02 до 0,76; критерий Вальда: -2,05; $p = 0,04$). Характеристика модели для диагностики остановки созревания сперматозоидов, полученная в ходе кросс-валидации в режиме положительных ионов: чувствительность — 91%, специфичность — 85%; в режиме отрицательных ионов: чувствительность — 75%; специфичность — 81%.

Заключение. Несмотря на то, что и у фертильных мужчин, и у мужчин с гомогенной остановкой созревания сперматозоидов в равной мере сохранены ранние этапы сперматогенеза, эякулят у исследуемой группы пациентов отличается по своему липидному профилю. Пациенты с необструктивной азооспермией, в частности на фоне остановки мейоза, могут иметь уникальные липидомные характеристики семенной плазмы, которые в будущем возможно позволят дифференцировать различные варианты тяжёлого мужского бесплодия с помощью неинвазивных методов.

Ключевые слова: азооспермия; остановка созревания сперматозоидов; липидом эякулята; семенная плазма

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и ГФЕН в рамках научного проекта № 19–515–55021 Китай_а.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета (Протокол № 03–20 от 19 февраля 2020 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Вклад авторов: С.И. Гамидов — концепция и дизайн исследования, научное редактирование текста; Т.В. Шатылко — доработка текста, итоговые выводы; А.Х. Тамбиев — сбор и интерпретация данных, обзор публикаций по теме исследования, написание исходного текста; А.О. Токарева — статистическая обработка и интерпретация данных; В.В. Чаговец — работа с биологическим материалом, получение данных для

анализа; Т.Б. Бицоев — сбор данных, обзор публикаций по теме исследования; Н.Л. Стародубцева — концепция и дизайн исследования, работа с биологическим материалом, получение данных для анализа, написание исходного текста; А.Ю. Попова — научное редактирование текста; В.Е. Франкевич — концепция и дизайн исследования, работа с биологическим материалом, получение данных для анализа.

✉ Автор, ответственный за переписку: Алихан Халитович Тамбиев; e-mail: dr.tambiev@gmail.com

Поступила в редакцию: 09.09.2021. Принята к публикации: 09.11.2021. Опубликована: 26.12.2021.

Для цитирования: Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Тамбиев А.Х., Токарева А.О., Чаговец В.В., Бицоев Т.Б., Стародубцева Н.Л., Попова А.Ю., Франкевич В.Е. Липидомный профиль семенной плазмы при необструктивной азооспермии с остановкой созревания сперматозоидов. *Вестник урологии*. 2021;9(4):30–39. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-30-39.

Lipidomic profile of seminal plasma in non-obstructive azoospermia with sperm maturation arrest

© Safar I. Gamidov^{1,2}, Taras V. Shatylko¹, Alikhan Kh. Tambiev², Alisa O. Tokareva¹, Vitaliy V. Chagovets¹, Timur B. Bitsoev², Natalia L. Starodubtseva¹, Alina Yu. Popova¹, Vladimir E. Frankevich¹

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology
117997, Russian Federation, Moscow, 4 Oparina St.,

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
119991, Russian Federation, Moscow, 8 Trubetskaya St. bldg. 2

Abstract

Introduction. The difference between obstructive and non-obstructive azoospermia with sperm maturation arrest is important for the choice of treatment tactics and adequate counseling of a married couple.

Purpose of the study. The study aimed to assess the semen lipid profile in patients with sperm maturation arrest.

Materials and methods. Samples of seminal plasma for lipid composition of 24 men with normozoospermia and 64 men with azoospermia were studied. Patients with azoospermia underwent microdissection testicular biopsy followed by the detection of testicular tissue pathology. Lipid extracts were analyzed by liquid chromatography with mass spectrometry. Lipid data were compared with the results of pathomorphological studies.

Results. Comparison of two groups revealed a statistically significant concentration differences for 22 lipids detected in positive-ion mode and 11 lipids detected in negative-ion mode. Those lipids mainly belong to the classes hexosylceramides, sphingomyelins and phosphatidylcholines — simple ethers and oxidized lipids. In multivariate analysis, the following lipids were found to be statistically significant predictors of sperm maturation arrest: PC 16: 0_22: 6 lipid (β -coefficient: -0.73; 95% confidence interval (95% CI): -1.42 to -0.27; odds ratio (OR): 0.48; OR CI: 0.24 to 0.76; Wald's test: -2.58; $p = 0.01$), SM d20: 1/22: 2 lipid (β -coefficient 4.96; 95% CI 2.29 to 9.13; OR: 142.31; OR CI: 9.90 to 9.22¹⁰³; Wald's test: 2.93; $p = 0.003$); PG 20: 3_22: 6 lipid (β -coefficient 2.52; 95% CI 1.13 to 4.49; OR: 12.37; OR CI: 3.10 to 89.27; Wald's test: 3.02; $p = 0.002$); PC O- 16: 1/16: 0 lipid (β -coefficient 1.96; 95% CI -4.12 to 0.27; OR: 0.14; OR CI: 0.02 to 0.76; Wald's test: -2.05; $p = 0.04$). The prediction model characteristics of sperm maturation arrest, obtained during cross-validation in the positive-ion mode composed: sensitivity 91%, specificity 85%; in negative-ion mode: sensitivity 75%; specificity 81%.

Conclusions. Even though early stages of spermatogenesis are equally preserved in both fertile men and men with homogeneous sperm maturation arrest, the semen in the studied group of patients differed in its lipid profile. Patients with non-obstructive azoospermia, associated with meiosis arrest, may have unique lipidomic characteristics of seminal plasma, which in the future will make it possible to differentiate various variants of severe male infertility using non-invasive methods.

Keywords: azoospermia; sperm maturation arrest; semen lipidomics; seminal plasma

Financing. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) and The National Natural Science Foundation of China (NSFC) in the framework of a scientific project № 19-515-55021 China. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Sechenov University (Protocol No. 03-20, dated 02/19/2020). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study.

Authors' contribution: Safar I. Gamidov — research design development, scientific editing; Taras V. Shatylko — scientific editing, final conclusions; Alikhan Kh. Tambiev — data acquisition and analysis, literature review, drafting the manuscript; Alisa O. Tokareva — data statistical processing and analysis; Vitaliy V. Chagovets — biological material processing, data acquisition; Timur B. Bitsoev — data acquisition, literature review; Natalia L. Starodubtseva — research design development, biological material processing, data acquisition, drafting the manuscript; Alina Yu. Popova — scientific editing; Vladimir E. Frankevich — research design development, biological material processing, data acquisition.

✉ Corresponding author: Alikhan Kh. Tambiev; e-mail: dr.tambiev@gmail.com

Received: 09/09/2021. Accepted: 11/09/2021. Published: 12/26/2021.

For citation: Gamidov S.I., Shatylko T.V., Tambiev A.Kh., Tokareva A.O., Chagovets V.V., Bitsoev T.B., Starodubtseva N.L., Popova A.Yu., Frankevich V.E. Lipidomic profile of seminal plasma in non-obstructive azoospermia with sperm maturation arrest. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):30–39. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-30-39.

Введение

Азооспермия, определяемая как отсутствие сперматозоидов в эякуляте, выявляется примерно у 1% мужского населения и у 10–15% бесплодных мужчин [1, 2]. В отличие от обструктивной азооспермии, при которой имеется обструкция семявыносящих протоков, необструктивная азооспермия характеризуется полным отсутствием сперматозоидов в семенной жидкости из-за минимального сперматогенеза или его отсутствия. Мужчины с необструктивной азооспермией представляют собой наиболее сложную для лечения категорию бесплодных мужчин. По сравнению с фертильными мужчинами у них обычно повышен уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижен уровень общего тестостерона в сыворотке крови и уменьшен объем яичек. Чтобы инициировать биологическую беременность, им обычно требуется процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ICSI) с использованием тестикулярных сперматозоидов, полученных хирургическим путем [3]. К сожалению, частота хирургической экстракции сперматозоидов у мужчин с необструктивной азооспермией остаётся низкой [4].

Гистопатологические диагнозы, основанные на биопсии яичек у мужчин с необструктивной азооспермией, включают Сертоли-клеточный синдром (SCO-синдром), гипосперматогенез и остановку созревания сперматозоидов, определяемых наличием половых клеток, не достигших полного созревания. Однородная остановка созревания сперматозоидов характеризуется остановкой сперматогенеза на одной и той же стадии во всех семенных канальцах [5]. Она подразделяется на раннюю, в которой обнаруживаются только сперматогонии или сперматоциты, и позднюю, в которой обнаруживаются сперматиды без сперматозоидов [6, 7]. У некоторых мужчин с остановкой созревания сперматозоидов могут быть очаги сперматогенеза в яичках, и сперматозоиды, обнаруженные в этих локусах при microTESE, могут быть использованы для процедуры ЭКО/ICSI [5].

Остановка созревания сперматозоидов может быть первичной (генетической или идиопатической) или приобретённой. К приобретённым причинам относятся ятрогенные состояния (химиотерапия, лучевая терапия, лекарственная терапия и добавки тестосте-

рона), перенесённые инфекции, эндокринопатии, врождённые аномалии (крипторхизм), перекрут яичка и варикоцеле [8]. У таких пациентов, как и у пациентов с обструктивной азооспермией, нормальный уровень сывороточных гормонов (ФСГ, лютеинизирующего гормона, тестостерона и пролактина) и объем яичек [9]. Но есть и противоречивые данные. Так T. Ishikawa et al. обнаружили, что у лиц с более поздними стадиями остановки созревания сперматозоидов был более низкий уровень ФСГ и больший диаметр семенных канальцев, чем у мужчин с более ранними стадиями [8]. Сообщалось также, что у пациентов с остановкой созревания сперматозоидов чаще выявляются генетические аномалии, такие как микроделеции Y-хромосомы и кариотипические аномалии [5, 10, 11, 12].

A. J. Hung et al. сообщили, что у мужчин с однородной остановкой созревания сперматозоидов и нормальным ФСГ была более низкая частота хирургической экстракции сперматозоидов с помощью microTESE и худшие результаты ЭКО/ICSI, чем у других мужчин с необструктивной азооспермией [5]. Для мужчин с обструктивной азооспермией, например тех, кто ранее перенёс вазэктомию, частота хирургической экстракции сперматозоидов должна составлять практически 100% [13]. Однако несмотря на то, что прогнозы по номограмме, зависящие от размера яичек и уровня ФСГ в сыворотке, порой эффективны для дифференциации мужчин с необструктивной азооспермией и идиопатической обструктивной азооспермией, они не совсем точны [14]. Кроме того, у мужчин с гистологией остановки созревания сперматозоидов могут быть нормальный объем яичек и относительно более низкий уровень ФСГ по сравнению с другими гистологическими подтипами необструктивной азооспермией, что может затруднить дифференциальный диагноз с обструктивной азооспермией [15].

Таким образом маркер, позволяющий дифференцировать эти два состояния (обструктивную азооспермию и остановку созревания сперматозоидов), помог бы в прогнозировании успеха хирургических методов экстракции сперматозоидов и консультировании пациентов с мужским бесплодием. Потенциальным источником таких биомаркеров является семенная плазма.

Цель исследования: оценка липидного профиля эякулята у пациентов с остановкой созревания сперматозоидов.

Материалы и методы

Изучен липидомный профиль семенной плазмы 64 пациентов с азооспермией и 24 здоровых мужчин с нормозооспермией в качестве группы контроля. Работа проведена в отделении андрологии и урологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. Кулакова (Москва, Россия) в 2019–2021 годах. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета (Москва, Россия). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

В исследуемую группу были включены мужчины старше 18 лет с азооспермией, подтвержденной дважды при анализе семенной жидкости. Критерии исключения: инфекционные заболевания (острые и хронические в стадии обострения), ретроградная эякуляция и анэякуляция. Всем 64 мужчинам была проведена процедура microTESE, которая выполнялась в соответствии со стандартными протоколами, описанными A. A. Dabaja и P. N. Schlegel [16], с последующим патоморфологическим исследованием биоптатов яичка. В данном исследовании оценивали липидомный профиль семенной плазмы мужчин с необструктивной азооспермией, в том числе с гистологией остановки созревания сперматозоидов.

Липиды из семенной плазмы выделяли методом экстракции Фолча. Липидные экстракты и образцы контроля качества анализировали на жидкостном хроматографе по описанной ранее методике авторами [17]. Липиды идентифицировали с использованием R-скрипта Lipid Match¹ по точной массе с помощью базы данных Lipid Maps² и по характерным tandemным масс-спектрам (MC/MC).

Методы статистического анализа. Для статистической обработки результатов использовали скрипты, написанные на языке R³ и программу RStudio⁴ (RStudio PBC, США). Перед исследованием данные были нормированы на медианные значения соответствующих пиков в образцах контроля качества. При сравнении групп «контроль» и «азооспермия с остановкой созревания сперматозоидов» использовали тест Манна-Уитни. Для сравнения липидных профилей эякулята до и после

операции применяли критерий Уилкоксона. Для описания количественных данных использовали медиану (Me) и квартили Q1 и Q3. Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05.

Выбор переменных для построения диагностических моделей на основе логистической регрессии «контроль»/«остановка созревания сперматозоидов» осуществляли двухступенчатым методом: с использованием дискриминантного анализа ортогональными проекциями проекций переменных на скрытые структуры (OPLS-DA) определяли значения проекций переменных (ПП) и выбирали те, которые удовлетворяли условию $ПП > 1$. Из них переменные отбирали пошагово, опираясь на значение информационного критерия Акаике (ИКА). Когда рост ИКА останавливался, из выбранного набора соединений пошагово исключали те, чьи коэффициенты не отличались статистически значимо от 0 (порог значимости — 0,05). Полученные модели валидировали с использованием кросс-валидации по отдельному объекту.

Результаты

У 25 из 64 пациентов после микродиссекционной биопсии яичка были обнаружены сперматозоиды. У 14 из 64 пациентов была патоморфологическая картина остановки созревания сперматозоидов и у всех оказался отрицательный исход microTESE.

При сравнении группы контроля и группы с остановкой созревания сперматозоидов были выбраны как статистически значимые 22 липида в режиме положительных ионов (табл. 1) и 11 липидов в режиме отрицательных ионов (табл. 2). Липиды относятся преимущественно к классам гексозилцерамидов, сфингомиелинов и фосфотидилхолинов — простых эфиров и окисленных липидов.

Были построены диагностические модели на основе логистической регрессии для определения остановки созревания сперматозоидов в режиме положительных и отрицательных ионов (табл. 3–4, рис. 1).

Модель в режиме положительных ионов по результатам кросс-валидации обладала более благоприятными прогностическими характеристиками, а именно хорошей чувствительностью (91%) и удовлетвори-

¹Sud M, Fahy E, Cotter D, Brown A, Dennis EA, Glass CK, Merrill AH Jr, Murphy RC, Raetz CR, Russell DW, Subramaniam S. LMSD: LIPID MAPS structure database. Nucleic

²Team, R. C. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online: <https://www.r-project.org/>

³Team, R. RStudio: Integrated Development for R. Available online: <http://www.rstudio.com/>

⁴ Team, R. RStudio: Integrated Development for R. Available online: <http://www.rstudio.com/>

Таблица 1. Уровни липидов со статистически значимой разницей в уровнях между группой контроля и группой с остановкой созревания, зарегистрированные в режиме положительных ионов

Table 1. Lipid levels with a statistically significant difference in levels between the control group and the maturing group, recorded in the positive-ion mode

Липиды <i>Lipids</i>	Контроль <i>Control group</i> (n = 24)	Остановка созревания <i>Sperm maturation arrest</i> (n = 14)	p
Cer-NS d18:2/18:2	1,73e+06 (1,22e+06;2,44e+06)	2,44e+06 (2,22e+06;2,98e+06)	0,02
DG 18:0_20:0	1,88e+05 (1,35e+05;2,29e+05)	2,75e+05 (2,43e+05;3,31e+05)	0,001
HexCer-NDS d18:0/22:0	7,4e+05 (5,64e+05;8,51e+05)	9,9e+05 (7,06e+05;1,83e+06)	0,05
HexCer-NDS d18:0/24:0	4,39e+06 (3,06e+06;5,17e+06)	5,32e+06 (4,55e+06;8,08e+06)	0,02
HexCer-NS d18:1/24:1	4,11e+04 (2,81e+04;6,23e+04)	7,71e+04 (3,89e+04;1,03e+05)	0,03
HexCer-NS d18:2/24:2	6,34e+05 (4,47e+05;8,79e+05)	8,38e+05 (6,93e+05;1,01e+06)	0,04
LPC 18:0	8,15e+05 (6,5e+05;1,16e+06)	1,37e+06 (8,08e+05;1,67e+06)	0,04
OxTG 16:1_16:1_16:1 (OH)	8,64e+04 (6,52e+04;9,9e+04)	1,05e+05 (9,02e+04;1,44e+05)	0,03
PC 16:0_22:6	7,7e+05 (4,78e+05;1,13e+06)	1,65e+05 (1,14e+05;2,47e+05)	<0,001
PE 20:0_20:5	5,02e+05 (4,05e+05;5,94e+05)	6,35e+05 (5,51e+05;7,06e+05)	0,02
SM d16:1/18:0	6,58e+07 (5,89e+07;7,92e+07)	8,43e+07 (7,02e+07;1,04e+08)	0,02
SM d16:1/22:0	8,46e+05 (6,71e+05;1,2e+06)	1,37e+06 (1,19e+06;1,51e+06)	0,03
SM d18:0/20:0	1,76e+06 (1,43e+06;2,4e+06)	3,31e+06 (2,55e+06;4,61e+06)	<0,001
SM d18:1/16:1	4,21e+05 (3,76e+05;5,13e+05)	4,93e+05 (4,41e+05;6,96e+05)	0,04
SM d18:1/22:0	1,93e+07 (1,63e+07;2,23e+07)	2,79e+07 (1,8e+07;3,78e+07)	0,04
SM d18:1/22:2	2,22e+05 (1,36e+05;2,9e+05)	3,04e+05 (2,62e+05;4,78e+05)	0,02
SM d18:1/24:0	1,67e+07 (1,36e+07;1,92e+07)	2,04e+07 (1,79e+07;2,22e+07)	0,02
SM d18:1/24:1	8,31e+06 (6,27e+06;9,09e+06)	1,04e+07 (7,57e+06;1,32e+07)	0,03
SM d20:1/14:0	5,52e+05 (4,86e+05;6,72e+05)	7,54e+05 (6,66e+05;8,49e+05)	0,01
SM d20:1/22:2	1,29e+06 (9,87e+05;1,45e+06)	1,9e+06 (1,45e+06;2,58e+06)	0,004
TG 14:1_16:0_18:3	8,46e+06 (7,03e+06;1,12e+07)	1,17e+07 (8,29e+06;1,45e+07)	0,04
TG 14:1_16:1_18:2	3,12e+06 (2,66e+06;3,66e+06)	3,81e+06 (3,39e+06;4,15e+06)	0,02

Таблица 2. Уровни липидов со статистически значимой разницей в уровнях между группой контроля и группой с остановкой созревания, зарегистрированные в режиме отрицательных ионов

Table 2. Lipid levels with a statistically significant difference in levels between the control group and the maturing group, recorded in the negative-ion mode

Липиды <i>Lipids</i>	Контроль <i>Control group</i> (n = 24)	Остановка созревания <i>Sperm maturation arrest</i> (n = 14)	p
Cer-AS d24:1/16:1	7,47e+04 (6,37e+04;9,21e+04)	9,8e+04 (7,87e+04;1,43e+05)	0,05
CL 20:4_22:6_22:6_22:6	7,78e+04 (7,05e+04;9,01e+04)	9,81e+04 (8,65e+04;1,14e+05)	0,02
OxPG 16:0_18:0 (1O)	7,8e+04 (6,39e+04;9,46e+04)	1,07e+05 (7,95e+04;1,48e+05)	0,03
OxPS 16:0_18:2 (2O)	2,95e+04 (2,51e+04;3,53e+04)	2,39e+04 (1,88e+04;2,81e+04)	0,04
OxPS 18:1_18:1 (2O)	4,46e+04 (4,03e+04;5,15e+04)	3,57e+04 (2,7e+04;3,97e+04)	0,01
PC 16:1_18:1	1,66e+05 (1,16e+05;2,05e+05)	2,34e+05 (1,77e+05;2,9e+05)	0,04
PG 20:3_22:6	1,77e+05 (7,28e+04;2,04e+05)	3,39e+05 (1,76e+05;4,53e+05)	0,002
PC O-16:0/24:0	5,86e+04 (4,9e+04;7,89e+04)	9,87e+04 (7,11e+04;1,13e+05)	0,003
PC O-16:1/16:0	9,13e+04 (7,85e+04;1,12e+05)	5,96e+04 (5,6e+04;7,48e+04)	0,01
PC O-22:0/18:1	7,84e+04 (5,62e+04;8,86e+04)	9,1e+04 (7,49e+04;1,04e+05)	0,04
PC P-16:0/22:0	2,45e+05 (1,7e+05;2,87e+05)	2,98e+05 (2,61e+05;4,36e+05)	0,02

ORIGINAL ARTICLES

Таблица 3. Соединения, использовавшиеся для построения модели диагностики остановки созревания в режиме положительных ионов

Table 3. Compounds used to build a model for the diagnosis of sperm maturation arrest in the positive-ion mode

Переменная Variable	β	ДИ (β) CI (β)	ОШ OR	ДИ ОШ CI OR	Z Wald's test	p
Свободный член Intercept term	-4,54	-8,11 – -2,10			-3,06	0,002
PC 16:0_22:6	-0,73	-1,42 – -0,272E-06	0,48	0,24 – 0,76	-2,58	0,01
SM d20:1/22:2	4,96	2,29 – 9,13	142,31	9,90 – 9,22 ¹⁰³	2,93	0,003

Примечание: β — коэффициент β ; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ДИ ОШ — доверительный интервал отношения шансов; Z — критерий Вальда; P — вероятность равенства коэффициента 0.

Note: β — β coefficient; CI — confidence interval; OR — odds ratio; CI OR — the confidence interval of the odds ratio; Z — Wald's test; P — the probability of the coefficient is equal to 0.

Таблица 4. Соединения, использовавшиеся для построения модели диагностики остановки созревания в режиме отрицательных ионов

Table 4. Compounds used to build a model for the diagnosis of sperm maturation arrest in the negative-ion mode

Переменная Variable	β	ДИ (β) CI (β)	ОШ OR	ДИ ОШ CI OR	Z Wald's test	p
Свободный член Intercept term	-1,24	-3,45 – 0,78			-1,19	0,23
PG 20:3_22:6	2,52	1,13 – 4,49	12,37	3,10 – 89,27	3,02	0,002
PC O-16:1/16:0	-1,96	-4,12 – 0,27	0,14	0,02 – 0,76	-2,05	0,04

Примечание: β — коэффициент β ; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ДИ ОШ — доверительный интервал отношения шансов; Z — критерий Вальда; P — вероятность равенства коэффициента 0.

Note: β — β coefficient; CI — confidence interval; OR — odds ratio; CI OR — the confidence interval of the odds ratio; Z — Wald's test; P — the probability of the coefficient is equal to 0.

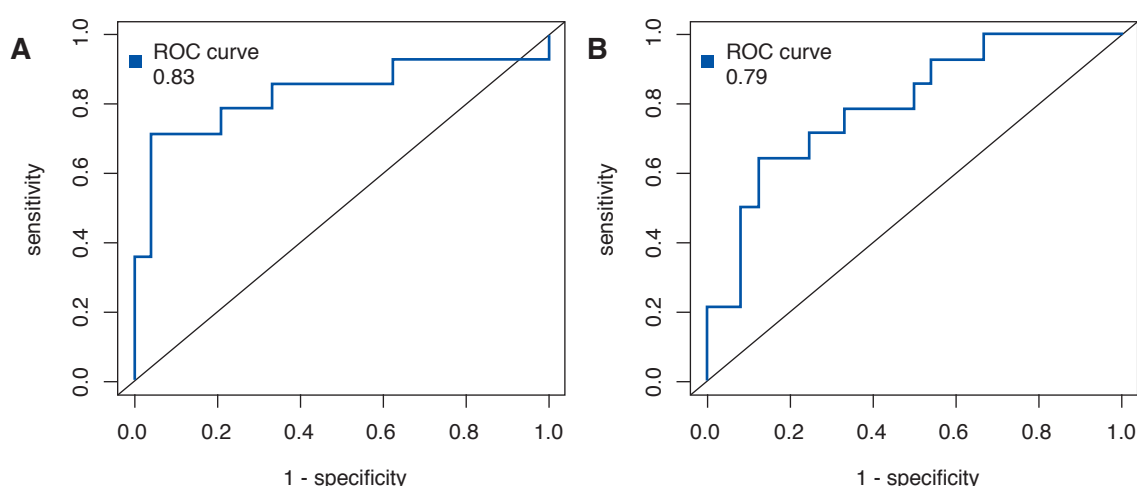


Рисунок 1. ROC-кривые, построенные в ходе кросс-валидации моделей для соединений с разной концентрацией в группе контроля и группе остановки созревания сперматозоидов в режиме положительных (A) и отрицательных (B) ионов. На рисунках приведены значения площади под операционной кривой

Figure 1. ROC curves constructed during cross-validation of models for compounds with different concentrations in the control group and the sperm maturation arrest group (positive-ion (A) and negative-ion (B) modes). The figures show the values of the area under the operating curve

тельной специфичностью (85%). В режиме отрицательных ионов по результатам кросс-валидации модель обладала менее благоприятными прогностическими характеристиками, а именно удовлетворительной чувствительностью (75%) и специфичностью (81%).

Обсуждение

При консультировании по поводу бесплодия для пациентов с необструктивной азооспермией важно предоставить информацию о шансах получения сперматозоидов. Неудачная процедура *microTESE*, особенно при одновременном заборе яйцеклетки, может иметь непоправимые эмоциональные и финансовые последствия для обоих членов семейной пары [18]. В соответствии с более ранними исследованиями использование гистопатологических паттернов можно рассматривать как ценный предиктор экстракции сперматозоидов [15, 19, 20].

В нашем исследовании мы оценивали липидомный профиль эякулята у пациентов с остановкой созревания сперматозоидов. Нам удалось найти липиды-кандидаты, в том числе *PC 16:0_22:6*, *PC O-16:1/16:0*, *SM d20:1/22:2* и *PG 20:3_22:6*, относящиеся к классам фосфотидилхолинов, сфингомиелинов (фосфолипиды) и фосфатидилглицеринов, которые при многофакторном анализе оказались статистически значимыми предикторами необструктивной азооспермии с остановкой созревания сперматозоидов.

F. Sicchieri et al. выявили, что при размораживании криоконсервированных сперматозоидов их общая подвижность значительно увеличилась после обработки α -фосфатидилхолином и L-ацетил-карнитином [21]. Также A. A. Vireque et al. в своём исследовании продемонстрировали, что α -фосфатидилхолин *in vitro* улучшает качество сперматозоидов [22]. M. Boguenet et al. проанализировали метаболомный профиль семенной плазмы 20 мужчин с тяжёлой олигоастенозооспермией и сравнили их с 20 мужчинами с нормозооспермией, выявив снижение концентраций 17 фосфатидилхолинов и 4 сфингомиелинов в группе с тяжёлой олигоастенозооспермией [23].

Сфингомиелины являются компонентами простасом, которые при слиянии со сперматозоидами стабилизируют их плазматическую мембрану, обогащая её холестерином, сфингомиелином и насыщенным глицерофосфолипидом. Это предотвращает преждевременное

возникновение акросомной реакции [24]. R. Rivera-Egea et al. проанализировали липидный состав сперматозоидов от бесплодных пациентов после интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (группа незабеременевших ($n = 16$) по сравнению с группой забеременевших ($n = 22$)) и обнаружили 151 различных липидов в образцах, 10 из которых были значительно увеличены в образцах из группы незабеременевших, в пределах от 1,10 до 1,30 раза. В первую очередь это были церамиды, сфингомиелины и три глицерофосфолипиды, один лизофосфатидилхолин и два вида плазмалогенов [25].

Обсуждая недостатки исследования, мы не можем не затронуть выбор контрольной группы. Нормозооспермия явно будет отличаться от любой азооспермии по метаболомному профилю ввиду отсутствия сперматозоидов. Это и является недостатком нашей работы. Мы решили, что использовать обструктивную азооспермию в качестве группы контроля мы не можем, ввиду того что липидом будет зависеть от уровня обструкции. С учётом гетерогенности необструктивной азооспермии эта группа также не подходит. Использовать отдельные подвиды необструктивной азооспермии в качестве группы сравнения тоже сомнительно, так как метаболомный профиль ранее у них подробно не описывался. Это исследование является первым из такой серии. Нами было принято решение использовать в качестве контрольной группы нормозооспермию. Искажение результатов из-за влияния зрелых сперматозоидов мы нивелировали, исследуя отделённую от них семенную плазму. В будущем нами планируется сравнение метаболомного профиля семенной плазмы подвидов необструктивной азооспермии.

Заключение

Несмотря на то, что и у фертильных мужчин, и у мужчин с гомогенной остановкой созревания сперматозоидов в равной мере сохранены ранние этапы сперматогенеза, эякулят у исследуемой группы пациентов отличается по своему липидному профилю. Пациенты с необструктивной азооспермией, в частности на фоне остановки мейоза, могут иметь уникальные липидомные характеристики семенной плазмы, которые, возможно, в будущем позволят дифференцировать различные варианты тяжёлого мужского бесплодия с помощью неинвазивных методов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 1 Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol.* 1989;142 (1):62–5. DOI: 10.1016/s0022-5347 (17)38662-7.
- 2 Esteves SC. Clinical management of infertile men with non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2015;17 (3):459–70. DOI: 10.4103/1008-682X.148719.
- 3 Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology.* 1997;49 (3):435–40. DOI: 10.1016/S0090-4295 (97)00032-0.
- 4 Nicopoullou JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JW. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82 (3):691–701. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.116.
- 5 Hung AJ, King P, Schlegel PN. Uniform testicular maturation arrest: a unique subset of men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2007;178 (2):608–12; discussion 612. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.125.
- 6 Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol.* 1999;162 (3 Pt 1):737–40. DOI: 10.1097/00005392-199909010-00031.
- 7 Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, Kandirali E, Erdemir F, Tellaloglu S. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology.* 2001;57 (2):328–33. DOI: 10.1016/s0090-4295 (00)00908-0.
- 8 Ishikawa T, Fujioka H, Fujisawa M. Clinical and hormonal findings in testicular maturation arrest. *BJU Int.* 2004;94 (9):1314–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05163.x.
- 9 Micic S. The effect of the gametogenesis on serum FSH, LH and prolactin levels in infertile men. *Acta Eur Fertil.* 1983;14 (5):337–40. PMID: 6424374.
- 10 Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001;22 (2):226–39. DOI: 10.1210/edrv.22.2.0425.
- 11 Gonsalves J, Sun F, Schlegel PN, Turek PJ, Hopps CV, Greene C, Martin RH, Pera RA. Defective recombination in infertile men. *Hum Mol Genet.* 2004;13 (22):2875–83. DOI: 10.1093/hmg/ddh302.
- 12 Ferrás C, Fernandes S, Marques CJ, Carvalho F, Alves C, Silva J, Sousa M, Barros A. AZF and DAZ gene copy-specific deletion analysis in maturation arrest and Sertoli cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2004;10 (10):755–61. DOI: 10.1093/molehr/gah104.
- 13 Esteves SC, Prudencio C, Seol B, Verza S, Knoedler C, Agarwal A. Comparison of sperm retrieval and reproductive outcome in azoospermic men with testicular failure and obstructive azoospermia treated for infertility. *Asian J Androl.* 2014;16 (4):602–6. DOI: 10.4103/1008-682X.126015.
- 14 Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol.* 2002;167 (1):197–200. PMID: 11743304.
- 15 Weedin JW, Bennett RC, Fenig DM, Lamb DJ, Lipshultz LI. Early versus late maturation arrest: reproductive outcomes of testicular failure. *J Urol.* 2011;186 (2):621–6. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.156.
- 16 Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl.* 2013;15 (1):35–9. DOI: 10.1038/aja.2012.141.

- 17 Chagovets V, Wang Z, Kononikhin A, Starodubtseva N, Borisova A, Salimova D, Popov I, Kozachenko A, Chingini K, Chen H, Frankevich V, Adamyan L, Sukhikh G. A Comparison of Tissue Spray and Lipid Extract Direct Injection Electrospray Ionization Mass Spectrometry for the Differentiation of Eutopic and Ectopic Endometrial Tissues. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2018;29 (2):323–330. DOI: 10.1007/s13361-017-1792-y.
- 18 Ezech UI, Taub NA, Moore HD, Cooke ID. Establishment of predictive variables associated with testicular sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1999;14 (4):1005–12. DOI: 10.1093/humrep/14.4.1005.
- 19 Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl.* 2001;24 (5):306–10. DOI: 10.1046/j.1365-2605.2001.00307.x.
- 20 Yang J, Liu JH, Zou XF, Yuan YH, Xiao RH, Wu GQ, Wang XN, Wu YT, Long DZ, Liu FL, Liu M, Xu H. [Sperm retrieval and the predictive parameter of non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of literatures 1990 to 2008]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008;88 (30):2131–5. (In Chinese). PMID: 19080475.
- 21 Sicchieri F, Silva AB, Santana VP, Vasconcelos MAC, Ferriani RA, Vireque AA, Dos Reis RM. Phosphatidylcholine and L-acetyl-carnitine-based freezing medium can replace egg yolk and preserves human sperm function. *Transl Androl Urol.* 2021;10 (1):397–407. DOI: 10.21037/tau-20-1004.
- 22 Vireque AA, Tata A, Silva OF, LoTurco EG, Azzolini A, Ferreira CR, Dantas MH, Ferriani RA, Reis RM. Effects of n-6 and n-3 polyunsaturated acid-rich soybean phosphatidylcholine on membrane lipid profile and cryotolerance of human sperm. *Fertil Steril.* 2016;106 (2):273–283.e6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.044.
- 23 Bogueuet M, Bocca C, Bouet PE, Serri O, Chupin S, Tessier L, Blanchet O, El Hachem H, Chao de la Barca JM, Reynier P, May-Panloup P. Metabolomic signature of the seminal plasma in men with severe oligoasthenospermia. *Andrology.* 2020;8 (6):1859–1866. DOI: 10.1111/andr.12882.
- 24 Arienti G, Carlini E, Polci A, Cosmi EV, Palmerini CA. Fatty acid pattern of human prostatesome lipid. *Arch Biochem Biophys.* 1998;358 (2):391–5. DOI: 10.1006/abbi.1998.0876.
- 25 Rivera-Egea R, Garrido N, Sota N, Meseguer M, Remohí J, Dominguez F. Sperm lipidic profiles differ significantly between ejaculates resulting in pregnancy or not following intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35 (11):1973–1985. DOI: 10.1007/s10815-018-1284-4.
- 17 Chagovets V, Wang Z, Kononikhin A, Starodubtseva N, Borisova A, Salimova D, Popov I, Kozachenko A, Chingini K, Chen H, Frankevich V, Adamyan L, Sukhikh G. A Comparison of Tissue Spray and Lipid Extract Direct Injection Electrospray Ionization Mass Spectrometry for the Differentiation of Eutopic and Ectopic Endometrial Tissues. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2018;29 (2):323–330. DOI: 10.1007/s13361-017-1792-y.
- 18 Ezech UI, Taub NA, Moore HD, Cooke ID. Establishment of predictive variables associated with testicular sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1999;14 (4):1005–12. DOI: 10.1093/humrep/14.4.1005.
- 19 Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl.* 2001;24 (5):306–10. DOI: 10.1046/j.1365-2605.2001.00307.x.
- 20 Yang J, Liu JH, Zou XF, Yuan YH, Xiao RH, Wu GQ, Wang XN, Wu YT, Long DZ, Liu FL, Liu M, Xu H. [Sperm retrieval and the predictive parameter of non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of literatures 1990 to 2008]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008;88 (30):2131–5. (In Chinese). PMID: 19080475.
- 21 Sicchieri F, Silva AB, Santana VP, Vasconcelos MAC, Ferriani RA, Vireque AA, Dos Reis RM. Phosphatidylcholine and L-acetyl-carnitine-based freezing medium can replace egg yolk and preserves human sperm function. *Transl Androl Urol.* 2021;10 (1):397–407. DOI: 10.21037/tau-20-1004.
- 22 Vireque AA, Tata A, Silva OF, LoTurco EG, Azzolini A, Ferreira CR, Dantas MH, Ferriani RA, Reis RM. Effects of n-6 and n-3 polyunsaturated acid-rich soybean phosphatidylcholine on membrane lipid profile and cryotolerance of human sperm. *Fertil Steril.* 2016;106 (2):273–283.e6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.044.
- 23 Bogueuet M, Bocca C, Bouet PE, Serri O, Chupin S, Tessier L, Blanchet O, El Hachem H, Chao de la Barca JM, Reynier P, May-Panloup P. Metabolomic signature of the seminal plasma in men with severe oligoasthenospermia. *Andrology.* 2020;8 (6):1859–1866. DOI: 10.1111/andr.12882.
- 24 Arienti G, Carlini E, Polci A, Cosmi EV, Palmerini CA. Fatty acid pattern of human prostatesome lipid. *Arch Biochem Biophys.* 1998;358 (2):391–5. DOI: 10.1006/abbi.1998.0876.
- 25 Rivera-Egea R, Garrido N, Sota N, Meseguer M, Remohí J, Dominguez F. Sperm lipidic profiles differ significantly between ejaculates resulting in pregnancy or not following intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35 (11):1973–1985. DOI: 10.1007/s10815-018-1284-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сафар Исраилович Гамидов — доктор медицинских наук, профессор; руководитель отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>
e-mail: safargamidov@yandex.ru

Тарас Валерьевич Шатылко — кандидат медицинских наук; врач-уролог отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>
e-mail: dialectic.law@gmail.com

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Safar I. Gamidov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Head, Andrology and Urology Division. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology; Prof., Dept. of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Institute of Postgraduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>
e-mail: safargamidov@yandex.ru

Taras V. Shatylo — M.D., Cand.Sc. (Med); Urologist, Andrology and Urology Division. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>
e-mail: dialectic.law@gmail.com

Алихан Халитович Тамбиев — аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8151-0077>
e-mail: dr.tambiev@gmail.com

Алиса Олеговна Токарева — сотрудник лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5918-9045>
e-mail: alisa.tokareva@phystech.edu

Виталий Викторович Чаговец — кандидат физико-математических наук; старший научный сотрудник лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5120-376X>
e-mail: vvchagovets@gmail.com

Тимур Борисович Бицоев — аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-9690-6338>
e-mail: 6646362@mail.ru

Наталья Леонидовна Стародубцева — кандидат биологических наук; заведующая лабораторией протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-6650-5915>
e-mail: n_starodubtseva@oparina4.com

Алина Юрьевна Попова — кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>
e-mail: alina-dock@yandex.ru

Владимир Евгеньевич Франкевич — кандидат физико-математических наук; заведующий отделом системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>
e-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Alikhan Kh. Tambiev — M.D.; Postgraduate Student. Dept. of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Postgraduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8151-0077>
e-mail: dr.tambiev@gmail.com

Alisa O. Tokareva — Researcher, Proteomics and Metabolomics Laboratory of Human Reproduction, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5918-9045>
e-mail: alisa.tokareva@phystech.edu

Vitaliy V. Chagovets — Cand.Sc. (Phys-Math); Senior Researcher, Proteomics and Metabolomics Laboratory of Human Reproduction, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5120-376X>
e-mail: vvchagovets@gmail.com

Timur B. Bitsoev — M.D.; Postgraduate Student. Dept. of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Postgraduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9690-6338>
e-mail: 6646362@mail.ru

Natalia L. Starodubtseva — Cand.Sc. (Biol); Head, Proteomics, and Metabolomics Laboratory of Human Reproduction, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6650-5915>
e-mail: n_starodubtseva@oparina4.com

Alina Yu. Popova — M.D., Cand.Sc. (Med); Senior Researcher, Andrology and Urology Division, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>
e-mail: alina-dock@yandex.ru

Vladimir E. Frankevich — Cand.Sc. (Phys-Math); Head, Division of System Biology in Reproduction, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>
e-mail: v_frankevich@oparina4.ru



Брахитерапия I-125 и роботизированная радиотерапия — методы лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы

© Евгений А. Киприянов^{1,2}, Пётр А. Карнаух^{1,2}, Илья А. Важенин¹,
Екатерина Я. Мозерова^{1,2}, Андрей В. Важенин²

¹ ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»
454087, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Аннотация

Введение. Современные лучевые варианты лечения пациентов с локализованным раком предстательной (РПЖ) позволяют достичь высоких показателей биохимического контроля и обладают рядом преимуществ.

Цель исследования. Сравнить непосредственные, ближайшие и отдалённые результаты низкодозной брахитерапии I-125 и роботизированной стереотаксической радиотерапии у пациентов с локализованным раком РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессии.

Материалы и методы. В исследование включено 296 пациентов с локализованным РПЖ низкого и среднего риска прогрессии. Брахитерапия I-125 проведена 208 пациентам, роботизированная стереотаксическая лучевая терапия — 88 пациентам. Всем пациентам с промежуточным риском прогрессии дополнительно назначали неоадьювантную гормонотерапию (НАГТ) сроком на 4–6 месяцев. При низком риске прогрессии использованы только лучевые методы лечения. В зависимости от проведённого метода лечения сформировано четыре подгруппы пациентов, в которых изучены непосредственные, ближайшие и отдалённые результаты лечения.

Результаты. При проведении брахитерапии I-125 осложнений не зафиксировано. В 16,6% случаях стереотаксической лучевой терапии диагностирован лучевой цистит 1 степени, у 4% пациентов — ректит 1 степени. В подгруппе пациентов, получавших только брахитерапию I-125, уровень ПСА в течение года, снизился с 8,3 до 1,1 нг/мл, в подгруппе стереотаксической радиотерапии — с 7,5 до 0,8 нг/мл. При комбинированном лечении ПСА снизился с 1,2 до 0,93 нг/мл и с 4,5 до 0,5 нг/мл соответственно. Изменения объёма предстательной железы, объёма остаточной и качества мочеиспускания по шкале I-PSS во всех подгруппах были сопоставимы. Пятилетняя онкоспецифическая выживаемость, а также общая выживаемость в группе пациентов после стереотаксической радиотерапии составили 100%, после брахитерапии I-125 — более 90%.

Закключение. Лучевые варианты лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы являются безопасными. Проведение НАГТ существенно не уменьшает объём предстательной железы и не влияет на показатели уродинамики. Высокие показатели онкоспецифической пятилетней выживаемости свидетельствует об эффективности изучаемых методов лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы; неоадьювантная гормонотерапия; брахитерапия I-125; роботизированная радиотерапия

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: Евгений А. Киприянов — статистическая обработка и интерпретация данных, написание исходного текста; Пётр А. Карнаух — доработка текста с внесением ценного интеллектуального содержания; Илья А. Важенин — сбор данных; Екатерина Я. Мозерова — сбор данных, обзор публикаций по теме исследования; Андрей В. Важенин — концепция и дизайн исследования, научное редактирование текста.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Евгений Александрович Киприянов; e-mail: kipriyanov@list.ru

Поступила в редакцию: 17.03.2020. **Принята к публикации:** 12.10.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Киприянов Е. А., Карнаух П. А., Важенин И. А., Мозерова Е. Я., Важенин А. В. Брахитерапия I-125 и роботизированная радиотерапия — методы лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы. *Вестник урологии*. 2021;9(4):40–50. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–40–50.

Iodine-125 brachytherapy and robotic stereotactic radiotherapy — treatment options for patients with localized prostate cancer

© Evgeniy A. Kiprijanov^{1,2}, Peter A. Karnaukh^{1,2}, Ilya A. Vazhenin¹, Ekaterina Ya. Mozerova^{1,2}, Andrey V. Vazhenin²

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology & Nuclear Medicine
454000, Russian Federation, Chelyabinsk, 42 Blyuhera St.

² South-Ural State Medical University
454000, Russian Federation, Chelyabinsk, 64 Vorovskogo St.

Abstract

Introduction. Modern radiological treatment options for patients with localized prostate cancer (PCa) have several advantages and allow achieving high rates of biochemical control.

Purpose of the study. To compare immediate, proximate, and long-term results of low-dose Iodine-125 brachytherapy (I-125 BT) and robotic stereotactic radiotherapy (SBRT) in patients with localized low- and intermediate-risk PCa.

Materials and methods. The study included 296 patients with localized low- and intermediate-risk PCa. I-125 BT and SBRT were performed in 208 and 88 patients, respectively. All patients with an intermediate-risk PCa were prescribed neoadjuvant androgen-deprivation therapy (NADT) with luteinizing hormone-releasing hormone analogues (LHRH) for 4–6 months. Only radiation treatment was used for low-risk PCa. As a result, two groups and four subgroups of patients were formed depending on the treatment method. The immediate, proximate, and long-term results of radiation treatment methods were studied in groups and subgroups.

Results. No complications were recorded during brachytherapy I-125. Radiation cystitis grade 1 and radiation rectitis grade 1 were diagnosed after SBRT in 16.6% and 4.0% of cases, respectively. In the only I-125 BT subgroup, the PSA level during the year decreased from 8.3 to 1.1 ng/ml, in the SBRT subgroup — from 7.5 to 0.8 ng/ml. In the case of combined treatment, PSA decreased from 1.2 to 0.93 ng/ml and from 4.5 to 0.5 ng/ml, respectively. Changes in prostate volume, residual volume, and urinary quality (I-PSS) were comparable in all subgroups. Five-year cancer-specific survival and overall survival in the group of patients after SBRT was 100%, after I-125 BT — more than 90%.

Conclusion. Radiation treatment options for patients with localized PCa are safe. Conducting NADT does not significantly reduce the prostate volume and does not affect the indicators of urodynamics. High rates of cancer-specific five-year survival rate testify to the effectiveness of the evaluated treatment options.

Keywords: prostate cancer; neoadjuvant androgen-deprivation therapy; I-125 brachytherapy; robotic stereotactic radiotherapy

Funding. The study had no sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study.

Authors' contribution: Evgeniy A. Kiprijanov — analyzing the data obtained, drafting of the manuscript, scientific editing of the manuscript; Peter A. Karnaukh — scientific editing of the manuscript; Ilya A. Vazhenin — obtaining data for analysis; Ekaterina Ya. Mozerova — reviewing of publications on the research topic, obtaining data for analysis; Andrey V. Vazhenin — study design development, scientific editing of the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Evgeniy A. Kiprijanov; e-mail: kiprijanov@list.ru

Received: 03/17/2020. **Accepted:** 10/12/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Kiprijanov E.A., Karnaukh P.A., Vazhenin I.A., Mozerova E.Ya., Vazhenin A.V. Iodine-125 brachytherapy and robotic stereotactic radiotherapy — treatment options for patients with localized prostate cancer. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):40–50. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-40-50.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что связано с высоким уровнем распространённости данной патологии [1, 2, 3, 4]. В России ежегодно увеличиваются уровни заболеваемости и смертности от РПЖ. Темп ежегодного прироста числа заболевших РПЖ мужчин является самым высоким среди всех злокачественных новообразований в России и составляет 87,7% за 10 лет (с 2008 по 2018 год). Так, в 2008 году

было зарегистрировано 22 129 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 33,69 на 100 тысяч мужчин [5, 6, 7, 8, 9]. А в 2018 году соответствующий показатель уже составлял 42518 новых случаев РПЖ, заболеваемость — 62,43 на 100 тысяч мужчин. Неутешительным в Российской Федерации остаётся и показатель смертности от РПЖ. Так, если абсолютное число умерших в 2008 году составило 9452 человека, то в 2018 году — 13007, прирост составил 72,7% [9]. Около трети больных с впервые выявленным РПЖ относятся

к группе высокого риска прогрессирования. В России доля больных РПЖ I–II стадии выросла с 37,6 до 56,0%, что, в свою очередь, позволяет всё большему числу пациентов выполнять радикальные методы лечения [10, 11, 12].

Низкодозная брахитерапия I-125 позволяет достичь высоких показателей биохимического контроля у пациентов с низким риском рецидива (Индекс Глисона < 6, ПСА < 10 нг/мл, T1c/T2b). Так, достижение 5-летней безрецидивной выживаемости отмечается у 98% пациентов данной группы [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Использование техники гипофракционированной стереотаксической лучевой терапии позволяет сократить время лечения до пяти сеансов при подведении суммарной дозы 35 Гр (92 изоГр) [20, 21, 22]. Анализ отдалённых результатов лечения показал, что 5-летняя канцерспецифическая выживаемость в группе низкого риска составила 97%, в группе среднего риска — 90,7%, в группе высокого риска — 74,1%. Общая пятилетняя выживаемость составила 93%. Преимущества роботизированной радиотерапии — неинвазивность, безболезненность, высокая точность, максимальная доза в опухоли, минимизация дозы на здоровые ткани, кратковременность лечения, минимальные лучевые реакции и осложнения, возможность амбулаторного лечения [17, 19, 23, 24, 25, 26, 27].

Цель исследования: сравнить непосредственные, ближайшие и отдалённые результаты низкодозной брахитерапии I-125 и роботизированной стереотаксической радиотерапии у пациентов с локализованным раком РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессии.

Материалы и методы

В настоящей работе оценены результаты лечения 296 пациентов с локализованным РПЖ, 208 из которых произведена брахитерапия I-125, а 88 мужчин пролечены методом роботизированной стереотаксической лучевой терапии. Пациентам со средним риском прогрессирования дополнительно назначали неоадъювантную гормонотерапию (НАГТ) аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) сроком на 4–6 месяцев. Пациенты с низким риском прогрессирования получали только лучевые методы лечения. Таким образом в исследовании сформировано две группы и четыре подгруппы пациентов (рис. 1).

Средний возраст пациентов в группе внутритканевой лучевой терапии составил $61,4 \pm 2,4$ года, в группе роботизированной стереотаксической радиотерапии — $66,4 \pm 3,4$ года ($p > 0,05$). Группы пациентов были сопоставимы по стадии заболевания (в соответствии с международной классификацией «TNM») и морфологическим характеристикам опухоли. Так стадия T2 aN0 M0 установлена 47% пациентам I группы и 52% — II группы, стадия T2 bN0 M0 выявлена у 53 и 48% мужчин I и II групп соответственно. В I группе аденокарцинома предстательной железы с индексом Глисона 6 (3 + 3) диагностирована у 83% пациентов, во второй группе — у 79% пациентов. Индекс Глисона 7 (3 + 4) верифицирован у 17 и 21% мужчин I и II групп соответственно.

В группах были изучены непосредственные результаты брахитерапии I-125 и роботизированной радиотерапии. Ближайшие резуль-

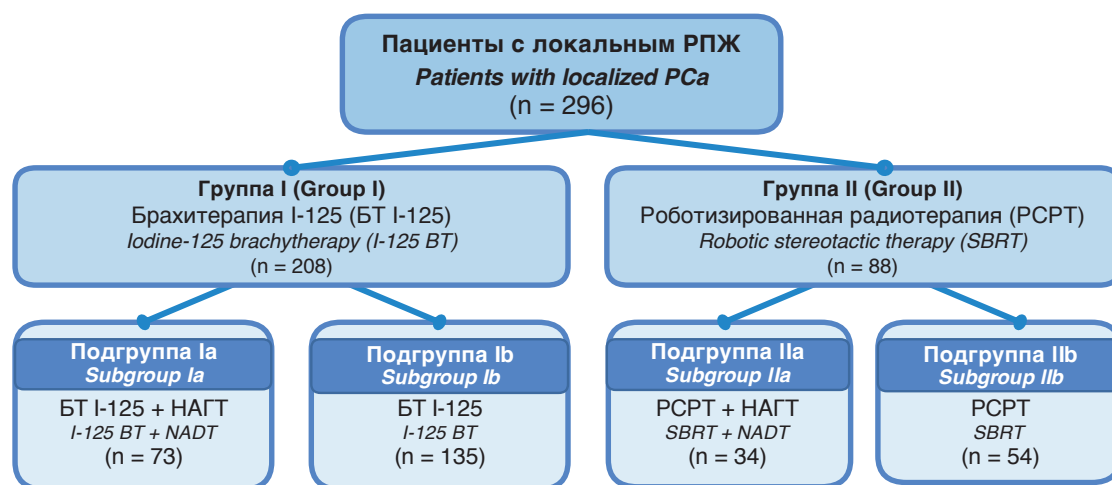


Рисунок 1. Группы и подгруппы исследования (НАГТ — неоадъювантная гормонотерапия)

Figure 1. Study groups and subgroups (NADT — neoadjuvant androgen-deprivation therapy)

таты лучевых методов оценены в динамике по уровню общего ПСА, объёму предстательной железы, количеству остаточной мочи, изменениям суммы баллов по международной шкале I-PSS. Отдалённые результаты лечения пациентов изучали путём сравнения общей, безрецидивной (ПСА-рецидив), а также онкоспецифической выживаемости. Проанализированы результаты пятилетней выживаемости.

Низкодозная брахитерапия I-125. Внутритканевую лучевую терапию I-125 проводили под ультразвуковым контролем. Во время предварительного планирования и последующей имплантации источников, содержащих I-125 суммарная очаговая доза (СОД) на простату составляла не менее 145 Гр. Длительность операции — 60–120 минут. На сутки устанавливали уретральный катетер, после его удаления у всех пациентов восстановлено самостоятельное мочеиспускание.

Роботизированная стереотаксическая радиотерапия. Для проведения предварительного планирования пациентам под ультразвуковым контролем, трансректально в ткань предстательной железы устанавливали три рентгенконтрастных маркера. При этом для прецизионного планирования и последующего лечения необходимое расстояние между соседними маркерами было равно 20 мм, угол между метками — 15°. Перед проведением роботизированной радиотерапии пациентам проводили противовоспалительную терапию продолжительностью 7–10 дней, после чего создавали 3D модель и топографию органов малого таза: предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки. Стереотаксическую лучевую терапию проводили на аппарате «Кибернож», мощность облучения — 6 Мэв. Лучевую терапию проводили в режиме гипофракционирования, разовая очаговая доза (РОД) составляла 7 Гр, СОД — 35 Гр.

Методы статистического анализа. Обработку данных проводили с помощью пакета лицензионных прикладных статистических программ SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences 15). Для сравнительной оценки ближайших результатов лечения использовали непараметрические тесты — U тест по методу Манна и Уитни; тест Уилкоксона. Оценку выживаемости в группах проводили путём построения таблиц дожития и кривых по методу Каплана-Майера. Для сравнения показателей выживаемости в группах использовали критерии Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Непосредственные результаты лечения. Во время проведения брахитерапии I-125 интраоперационных осложнений не зафиксировано. После имплантации источников I-125 у 8,54% пациентов имела место макрогематурия, которая была купирована гемостатической терапией. Послеоперационный койко-день составлял от 2 до 3 дней. В 16,6% случаях стереотаксической лучевой терапии диагностирован лучевой цистит 1 степени, у 4% пациентов — ректит 1 степени.

Ближайшие результаты лечения. Исходный уровень общего ПСА до проведения брахитерапии I-125 в подгруппе Ia составлял 1,2 нг/мл, в подгруппе Ib — 8,3 нг/мл. Через 3 месяца после лечения уровень ПСА в подгруппах снизился до 1,2 и 1,3 нг/мл соответственно, через 6 месяцев — до 1,0 и 1,1 нг/мл. Через 9 и 12 месяцев уровень ПСА в подгруппе Ia составлял 0,99 и 0,93 нг/мл, в подгруппе Ib через год после окончания лечения ПСА соответствовал 1,1 нг/мл.

До проведения стереотаксической радиотерапии в подгруппе пациентов получивших НАГТ уровень ПСА составлял 4,5 нг/мл, в подгруппе Ib — 7,5 нг/мл. Через 3 месяца после окончания лечения показатели ПСА снизились до 0,8 и 1,4 нг/мл; через 6 месяцев — до 0,7 и 1,0 нг/мл, через 12 месяцев — до 0,5 и 0,8 нг/мл соответственно в подгруппах Ia и Ib (рис. 2).

Объём предстательной железы до лечения в подгруппе Ia в среднем составлял 29 см³, в подгруппе Ib — 34 см³. Через 3 месяца после брахитерапии I-125 объём простаты в подгруппе Ia равнялся 34 см³, в подгруппе Ib — 35 см³. Через 6 месяцев объём предстательной железы соответствовал 34 и 33 см³, через 12 месяцев — 32 и 36 см³ в подгруппах соответственно.

До лечения методом стереотаксической радиотерапии в сочетании с НАГТ объём предстательной железы в среднем составлял 37 см³. Через 9 месяцев после лечения объём простаты в данной подгруппе не превышал 34 см³, через 12 месяцев — составлял 36 см³. Перед проведением радиотерапии в подгруппе Ib объём предстательной железы равнялся 24 см³, при оценке в динамике в течение года — не превышал 37 см³ (рис. 3).

Всем пациентам для уменьшения инфравезиальной обструкции были назначены альфа-блокаторы. Перед проведением брахитерапии I-125 объём остаточной мочи в подгруппах

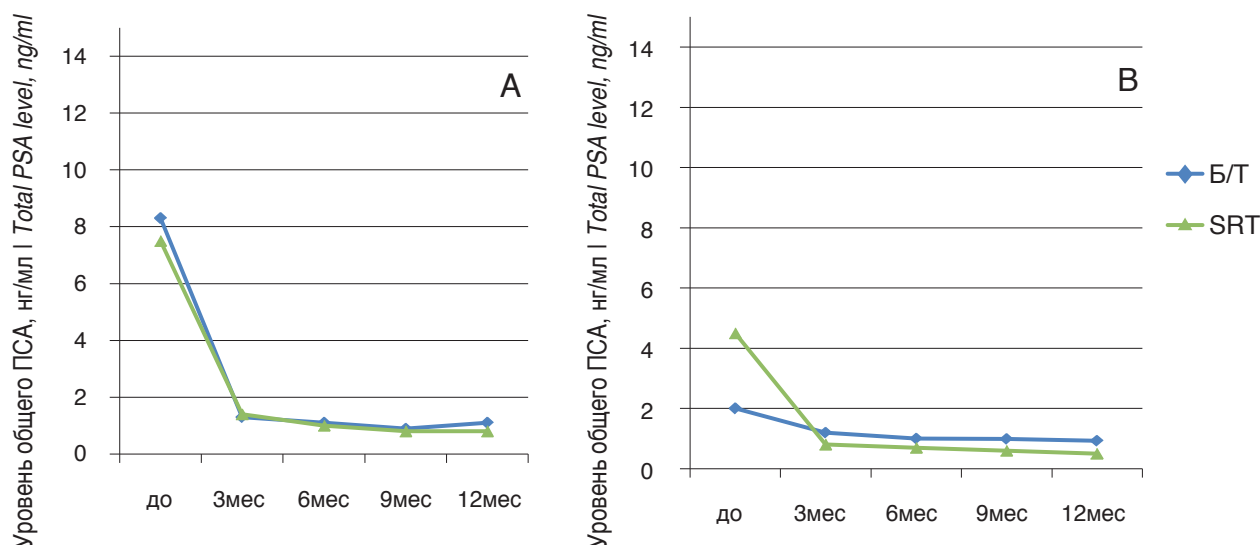


Рисунок 2. Динамика уровня общего ПСА при брахитерапии I-125 (Б/Т) и роботической стереотаксической радиотерапии (SRT): А — без неoadьювантной гормонотерапии; В — в сочетании с неoadьювантной гормонотерапией
Figure 2. Dynamics of the total PSA level during I-125 brachytherapy (B/T) and robotic stereotactic radiotherapy (SRT): A — no neoadjuvant androgen-deprivation therapy; B — combined with neoadjuvant androgen-deprivation therapy

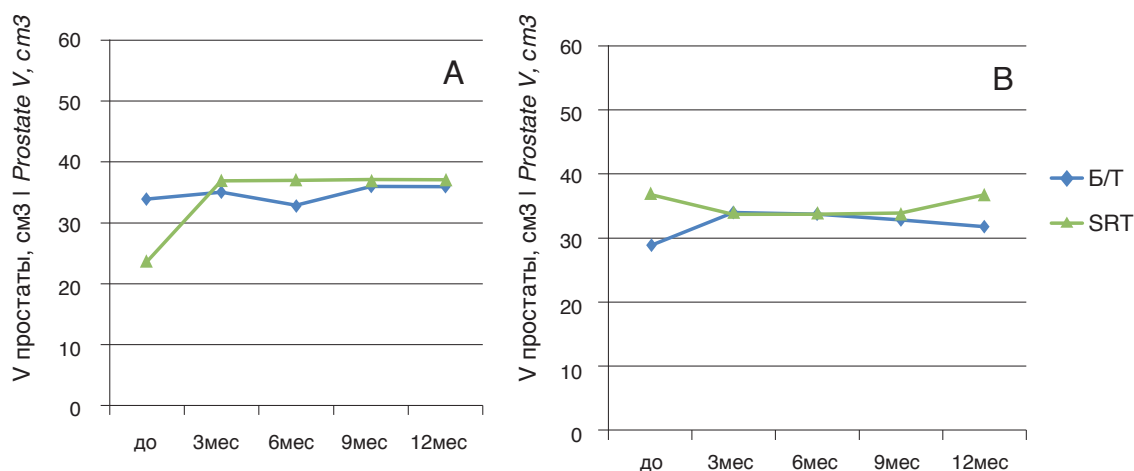


Рисунок 3. Динамика объёма предстательной железы при брахитерапии I-125 (Б/Т) и роботической стереотаксической радиотерапии (SRT): А — без неoadьювантной гормонотерапии; В — в сочетании с неoadьювантной гормонотерапией

Figure 3. Dynamics of the prostate volume during I-125 brachytherapy (B/T) and robotic stereotactic radiotherapy (SRT): A — no neoadjuvant androgen-deprivation therapy; B — combined with neoadjuvant androgen-deprivation therapy

пациентов соответствовал 10 и 20 мл. Через 3 месяца после лечения остаточная моча была зафиксирована в объёме 48 и 46 мл, через 6 месяцев — в объёме 50 и 43 мл соответственно. Через 9 месяцев этот показатель в подгруппах был равен 40 и 39 мл. Через год объём остаточной мочи в подгруппах был сопоставим — 30 мл.

Перед проведением стереотаксической

лучевой терапии у пациентов подгруппы IIa объём остаточной мочи составлял 34 мл, в подгруппе IIb — 40 мл. Через 3 месяца количество остаточной мочи в подгруппах равнялось 41 и 38 мл, через 6 месяцев — 40 и 49 мл, через 9 месяцев — 37 и 24 мл. Через год после проведённого лечения объём остаточной мочи в подгруппах — 38 и 20 мл (рис. 4).

ORIGINAL ARTICLES

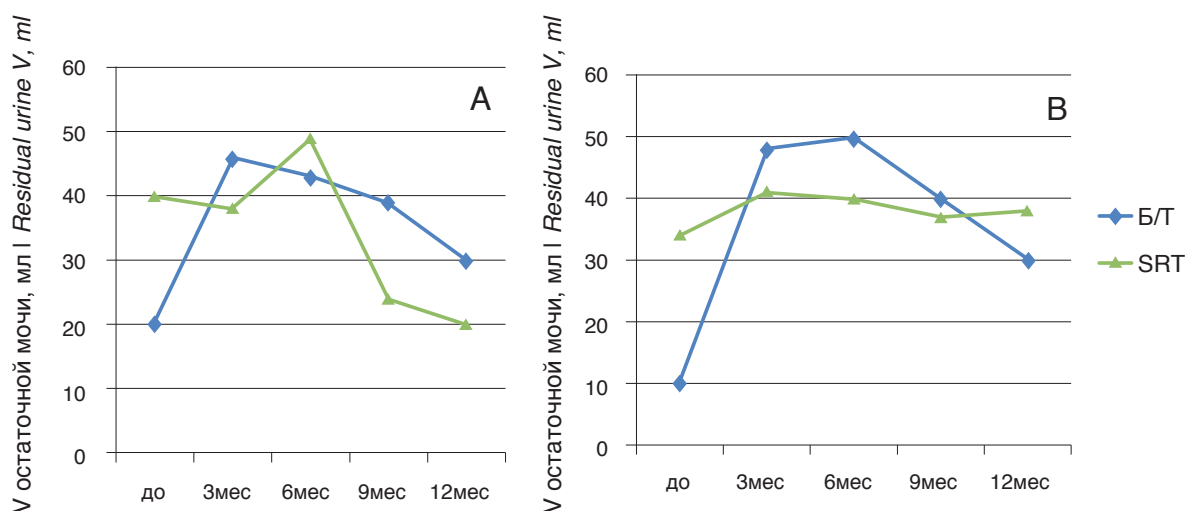


Рисунок 4. Динамика объема остаточной мочи при брахитерапии I-125 (Б/Т) и роботической стереотаксической радиотерапии (СРТ): А — без неoadъювантной гормонотерапии; В — в сочетании с неoadъювантной гормонотерапией

Figure 4. Dynamics of the residual urine volume during I-125 brachytherapy (B/T) and robotic stereotactic radiotherapy (SRT): A — no neoadjuvant androgen-deprivation therapy; B — combined with neoadjuvant androgen-deprivation therapy

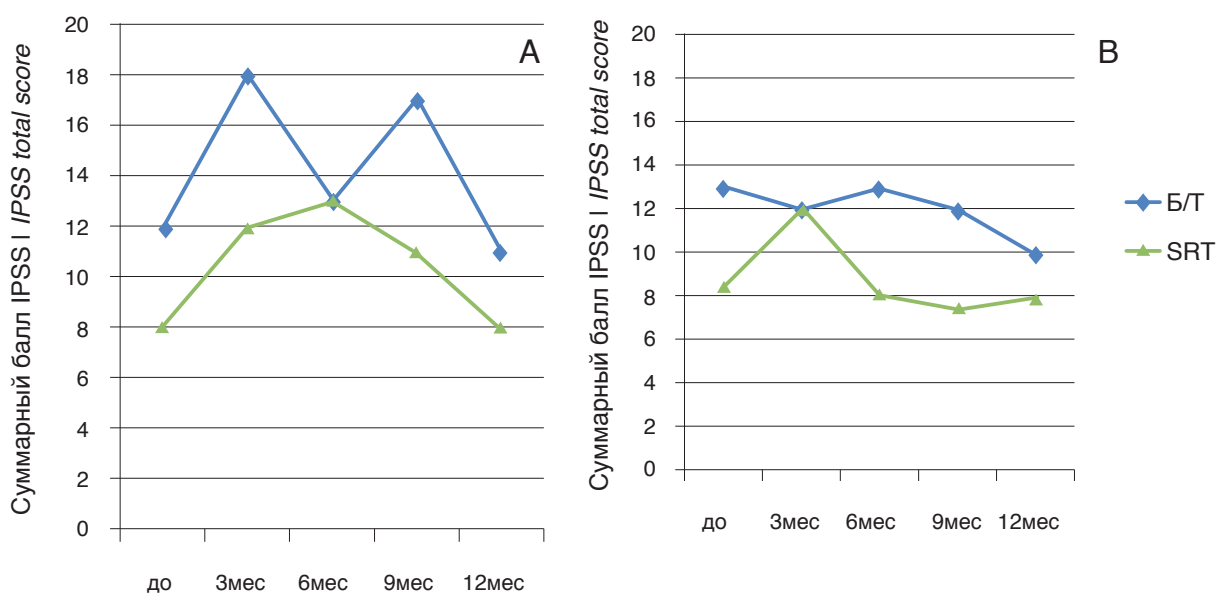


Рисунок 5. Динамика суммарного балла шкалы I-PSS при брахитерапии I-125 (Б/Т) и роботической стереотаксической радиотерапии (СРТ): А — без неoadъювантной гормонотерапии; В — в сочетании с неoadъювантной гормонотерапией

Figure 5. Dynamics of the I-PSS total score during I-125 brachytherapy (B/T) and robotic stereotactic radiotherapy (SRT): A — no neoadjuvant androgen-deprivation therapy; B — combined with neoadjuvant androgen-deprivation therapy

Исходный суммарный балл по шкале I-PSS в подгруппе Ia в среднем составлял 13, в подгруппе Ib — 12. Через 3 месяца сумма баллов в подгруппах — 12 и 18, через 6 месяцев показатель сопоставим — 13 баллов; через

9 месяцев — 12 и 17 баллов. Через 12 месяцев все пациенты имели слабо или умеренно выраженную симптоматику нарушения мочеиспускания, что соответствовало в среднем 10 и 11 баллам по шкале IPSS в подгруппах.

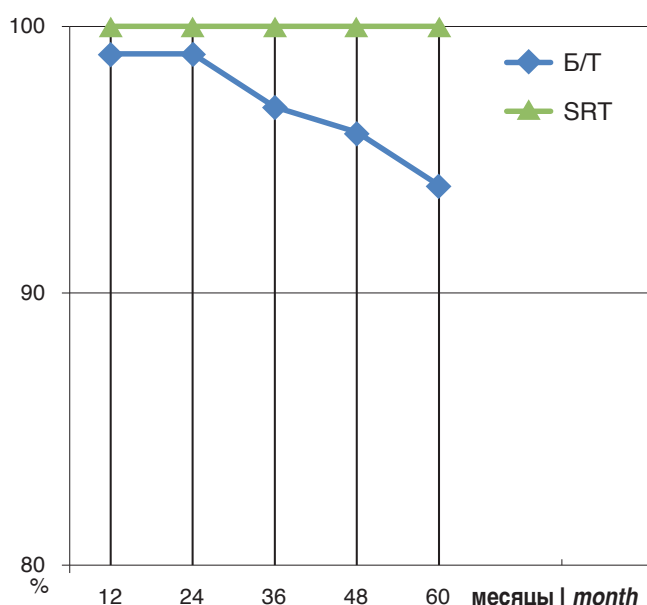


Рисунок 6. Показатели онкоспецифической выживаемости в подгруппах комплексного лечения: Б/Т — брахитерапия I-125, SRT — роботическая стереотаксической радиотерапии

Figure 6. Cancer-specific survival rates in complex treatment subgroups: B/T — I-125 brachytherapy, SRT — robotic stereotactic radiotherapy

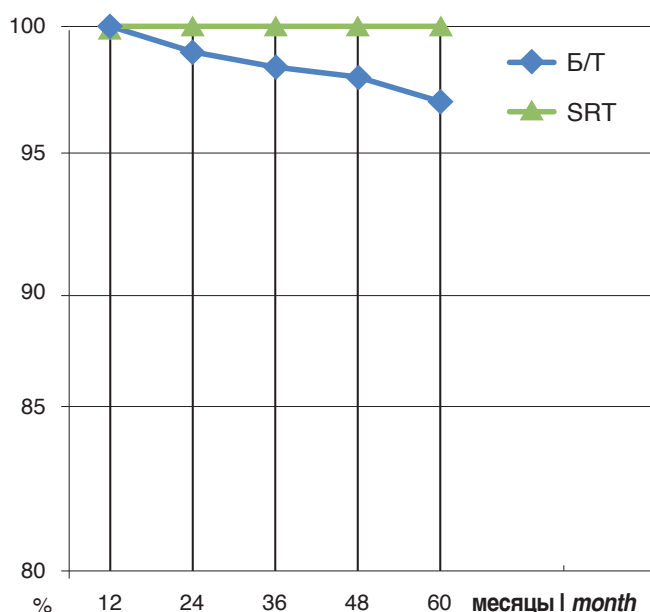


Рисунок 7. Показатели онкоспецифической выживаемости в подгруппах без неoadъювантной гормонотерапии: Б/Т — брахитерапия I-125, SRT — роботическая стереотаксической радиотерапии

Figure 6. Cancer-specific survival rates in subgroups without neoadjuvant androgen-deprivation therapy: B/T — I-125 brachytherapy, SRT — robotic stereotactic radiotherapy

В подгруппах стереотаксической лучевой терапии исходные симптомы нижних мочевых путей составляли 8,5 и 8 баллов по шкале I-PSS. Через 3 месяца после лечения степень выраженности инфравезикальной обструкции в обеих подгруппах увеличилась до 12 баллов. Через 6 месяцев в подгруппе IIa суммарный балл I-PSS снизился до 8, в подгруппе IIb — составил 13 баллов. Через 9 месяцев количество баллов в подгруппах 7,5 и 11 соответственно. Через год I-PSS не превышал 8 баллов в обеих подгруппах (рис. 5).

Отдалённые результаты лечения. После проведённых комплексных методов лечения одогодичная общая выживаемость составила 100% в группах, пятилетняя общая выживаемость 97,2 и 100% соответственно.

Безрецидивная одогодичная выживаемость составила 92,2% среди пациентов получавших НАГТ в сочетании с брахитерапией I-125 и 98,9% в подгруппе НАГТ со стереотаксической лучевой терапией. Пятилетняя безрецидивная выживаемость равнялась 73,96 и 96,6% соответственно.

Одогодичная онкоспецифическая выживаемость в группах 98,8% (брахитерапия I-125) и 100% (стереотаксическая радиотерапия), пятилетняя онкоспецифическая выживаемость 93,11 и 100% соответственно.

В подгруппах пациентов без НАГТ общая одогодичная выживаемость — 100%, пятилетняя выживаемость — 98,5% (брахитерапия I-125) и 100% (стереотаксическая радиотерапия). Безрецидивная одогодичная выживаемость — 96 и 100%, пятилетняя безрецидивная выживаемость — 82,96 и 88,8% соответственно.

Одогодичная онкоспецифическая выживаемость после брахитерапии и стереотаксической лучевой терапии — 100%, пятилетняя онкоспецифическая выживаемость — 97,03 и 100% (рис. 6, 7).

Обсуждение

Представленные методы лечения локализованного рака предстательной железы являются безопасными и эффективными, результаты при этом сопоставимы, следовательно, являются альтернативными. Внутритканевая лучевая терапия проводится в условиях стационара, тогда как стереотаксическая лучевая терапия проводится и в амбулаторных условиях.

Сочетание радиотерапии с НАГТ, при оценке эффективности лечения не отразилось на показателях ближайших результатов

лечения. После стереотаксической лучевой терапии уровень ПСА значительно уменьшается через 3 месяца после лечения практически у 90% пациентов. После внутритканевой лучевой терапии уровень ПСА уменьшается, достигая надира к 6-му месяцу после лечения. Динамика изменения объема предстательной железы после лечения отражается на качестве мочеиспускания пациентов, что подтверждается оценкой показателей объема остаточной мочи и шкалы I-PSS.

При анализе отдаленных результатов лечения наиболее низкие показатели безрецидивной выживаемости продемонстрированы в подгруппе пациентов, получавших комплексное лечение в виде неoadъювантной гормонотерапии с брахитерапией I-125. При этом показатели пятилетней онкоспецифической выживаемости сопоставимы, наилучшие

показатели, соответствующие 100%, отмечены после роботизированной стереотаксической радиотерапии.

Заключение

Лучевые варианты лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы являются безопасными. Использование неoadъювантной гормонотерапии существенно не влияет на уменьшение объема предстательной железы и, как следствие, не улучшает показатели уродинамики. Отдаленные результаты лечения в группах сопоставимы, высокие показатели онкоспецифической пятилетней выживаемости свидетельствуют об эффективности представленных лучевых методов лечения больных с локализованным раком предстательной железы низкого и среднего риска прогрессии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Aoun F, Peltier A, van Velthoven R. A comprehensive review of contemporary role of local treatment of the primary tumor and/or the metastases in metastatic prostate cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:501213. DOI: 10.1155/2014/501213.
- 2 Garcia JR, Moreno C, Valls E, Cozar P, Bassa P, Soler M, Alvarez-Moro FJ, Moragas M, Riera E. Rendimiento diagnóstico de la gammagrafía ósea y la PET/TAC con (11)C-colina en la detección de metástasis óseas en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata [Diagnostic performance of bone scintigraphy and (11)C-Choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34 (3):155–61. (In Spanish). DOI: 10.1016/j.remnm.2014.08.001.
- 3 Attard G, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Aebbersold D, de Bono JS, Dearnaley DP, Parker CC, Ritchie AW, Russell JM, Thalmann G, Cassoly E, Millman R, Matheson D, Schiavone F, Spears MR, Parmar MK, James ND. Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. *Eur Urol.* 2014;66 (5):799–802. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.038.
- 4 Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013;31 (4):455–60. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.02.023.
- 5 Вазенин А.В., Карнаух П.А. Эпидемиология рака предстательной железы в Челябинской области. Паллиативная медицина и реабилитация. 2008; (2):26–28. eLIBRARY ID: 15120150.
- 6 Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва; 2011.
- 7 Рак предстательной железы: протеомика, геномика, хирургия. Науч. ред. Коган М.И., Пушкар Д.Ю. М.: ООО «ИД «АБВ-пресс»; 2019.
- 8 Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва; 2010.

REFERENCES

- 1 Aoun F, Peltier A, van Velthoven R. A comprehensive review of contemporary role of local treatment of the primary tumor and/or the metastases in metastatic prostate cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:501213. DOI: 10.1155/2014/501213.
- 2 Garcia JR, Moreno C, Valls E, Cozar P, Bassa P, Soler M, Alvarez-Moro FJ, Moragas M, Riera E. Rendimiento diagnóstico de la gammagrafía ósea y la PET/TAC con (11)C-colina en la detección de metástasis óseas en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata [Diagnostic performance of bone scintigraphy and (11)C-Choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34 (3):155–61. (In Spanish). DOI: 10.1016/j.remnm.2014.08.001.
- 3 Attard G, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Aebbersold D, de Bono JS, Dearnaley DP, Parker CC, Ritchie AW, Russell JM, Thalmann G, Cassoly E, Millman R, Matheson D, Schiavone F, Spears MR, Parmar MK, James ND. Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. *Eur Urol.* 2014;66 (5):799–802. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.038.
- 4 Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013;31 (4):455–60. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.02.023.
- 5 Vazhenin A.V., Karnaukh P.A. The Epidemiology of cancer of the prostate glands in the Chelyabinsk region. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2008; (2):26–28. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15120150.
- 6 Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality). Moscow; 2011. (In Russ.).
- 7 Kogan M.I., Pushkar D.U., eds. Prostate cancer: proteomics, genomics, surgery. Moscow; 2019. (In Russ.).
- 8 Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. State of cancer care to the population of Russia in 2009. Moscow; 2010. (In Russ.).

- 9 Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В.М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»; 2011.
- 10 Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65 (1):124–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
- 11 James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, Ritchie AW, Russell JM, Schiavone F, Attard G, de Bono JS, Birtle A, Engeler DS, Elliott T, Matheson D, O'Sullivan J, Pudney D, Srihari N, Wallace J, Barber J, Syndikus I, Parmar MK, Sydes MR; STAMPEDE Investigators. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2 (3):348–57. DOI: 10.1001/jama-oncol.2015.4350. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2016;2 (2):279.
- 12 Tward JD, Kokeny KE, Shrieve DC. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. *Pract Radiat Oncol*. 2013;3 (3):234–240. DOI: 10.1016/j.prro.2012.11.011.
- 13 Зырянов А.В., Баженов А.А., Машковцев А.В. Брахитерапия в лечении больных локализованным раком предстательной железы с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Уральский медицинский журнал*. 2009; (11):35–36.
- 14 Каприн А.Д., Иванов С.А., Карякин О.Б., Обухов А.А., Бирюков В.А., Боряшева Н.Б., Санин Д.Б., Лепилина О.Г., Смолкин А.Л., Демьянович А.В., Минаева Н.Г., Михайловский Н.В. Спасительная высококомпонентная брахитерапия рецидива рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2020;16 (4):112–119. DOI: 10.17650/1726–9776–2020–16–4–112–119.
- 15 Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, Messing E, Okunieff P. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58 (1):3–10. DOI: 10.1016/s0360–3016 (03)01442–1.
- 16 Lin CC, Gray PJ, Jemal A, Efsthathiou JA. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107 (7):djv119. DOI: 10.1093/jnci/djv119.
- 17 Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Raben D, Dewitt PE, Crawford ED, Maroni PD, Kavanagh BD. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88 (5):1064–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.008.
- 18 Gabriele D, Collura D, Oderda M, Stura I, Fiorito C, Porpiglia F, Terrone C, Zacchero M, Guiot C, Gabriele P. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol*. 2016;34 (4):517–23. DOI: 10.1007/s00345–015–1669–2.
- 19 Apolo AB, Lindenberg L, Shih JH, Mena E, Kim JW, Park JC, Alikhani A, McKinney YY, Weaver J, Turkbey B, Parnes HL, Wood LV, Madan RA, Gulley JL, Dahut WL, Kurdziel KA, Choyke PL. Prospective Study Evaluating Na18F PET/CT in Predicting Clinical Outcomes and Survival in Advanced Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57 (6):886–92. DOI: 10.2967/jnumed.115.166512.
- 9 Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. The state of cancer care in Russia in 2009. Moscow: FGU «MNIIOI P.A. Herzen Of Rosmedtechnologies»; 2011. (In Russ.).
- 10 Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65 (1):124–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
- 11 James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, Ritchie AW, Russell JM, Schiavone F, Attard G, de Bono JS, Birtle A, Engeler DS, Elliott T, Matheson D, O'Sullivan J, Pudney D, Srihari N, Wallace J, Barber J, Syndikus I, Parmar MK, Sydes MR; STAMPEDE Investigators. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2 (3):348–57. DOI: 10.1001/jama-oncol.2015.4350. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2016;2 (2):279.
- 12 Tward JD, Kokeny KE, Shrieve DC. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. *Pract Radiat Oncol*. 2013;3 (3):234–240. DOI: 10.1016/j.prro.2012.11.011.
- 13 Zyryanov A.V., Bazhenov A.A., Mashkovtsev A.V. Brachytherapy in the treatment of patients with localized prostate cancer with benign prostatic hyperplasia. *Ural medical journal*. 2009; (11):35–36. (In Russ.).
- 14 Kaprin A.D., Ivanov S.A., Karyakin O.B., Obuhov A.A., Biryukov V.A., Borysheva N.B., Sanin D.B., Lepilina O.G., Smolkin A.L., Dem'yanovich A.V., Minaeva N.G., Mikhaylovskiy N.V. Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Cancer Urology*. 2020;16 (4):112–119. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726–9776–2020–16–4–112–119.
- 15 Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, Messing E, Okunieff P. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58 (1):3–10. DOI: 10.1016/s0360–3016 (03)01442–1.
- 16 Lin CC, Gray PJ, Jemal A, Efsthathiou JA. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107 (7):djv119. DOI: 10.1093/jnci/djv119.
- 17 Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Raben D, Dewitt PE, Crawford ED, Maroni PD, Kavanagh BD. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88 (5):1064–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.008.
- 18 Gabriele D, Collura D, Oderda M, Stura I, Fiorito C, Porpiglia F, Terrone C, Zacchero M, Guiot C, Gabriele P. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol*. 2016;34 (4):517–23. DOI: 10.1007/s00345–015–1669–2.
- 19 Apolo AB, Lindenberg L, Shih JH, Mena E, Kim JW, Park JC, Alikhani A, McKinney YY, Weaver J, Turkbey B, Parnes HL, Wood LV, Madan RA, Gulley JL, Dahut WL, Kurdziel KA, Choyke PL. Prospective Study Evaluating Na18F PET/CT in Predicting Clinical Outcomes and Survival in Advanced Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57 (6):886–92. DOI: 10.2967/jnumed.115.166512.

- 20 von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun. 2014;35 (3):221–30. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000040.
- 21 van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, Nguyen Q, Ho B, Emmett L. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. BJU Int. 2016;117 (5):732–9. DOI: 10.1111/bju.13397.
- 22 Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. Nat Rev Urol. 2016;13 (4):226–35. DOI: 10.1038/nrurol.2016.26.
- 23 Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, Stief C, Thalmann GN, Picchio M. New Clinical Indications for (18)F(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol. 2016;70 (1):161–175. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.029.
- 24 Katz AJ, Kang J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. Front Oncol. 2014;4:240. DOI: 10.3389/fonc.2014.00240.
- 25 Sanfilippo NJ, Cooper BT. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations. Am J Clin Exp Urol. 2014;2 (4):286–93. PMID: 25606574; PMCID: PMC4297324.
- 26 Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, Roach M 3rd, Briganti A. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol. 2015;67 (5):852–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.004.
- 27 Cho SY, Szabo Z. Molecular imaging of urogenital diseases. Semin Nucl Med. 2014;44 (2):93–109. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2013.10.008.
- 20 von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun. 2014;35 (3):221–30. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000040.
- 21 van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, Nguyen Q, Ho B, Emmett L. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. BJU Int. 2016;117 (5):732–9. DOI: 10.1111/bju.13397.
- 22 Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. Nat Rev Urol. 2016;13 (4):226–35. DOI: 10.1038/nrurol.2016.26.
- 23 Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, Stief C, Thalmann GN, Picchio M. New Clinical Indications for (18)F(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol. 2016;70 (1):161–175. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.029.
- 24 Katz AJ, Kang J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. Front Oncol. 2014;4:240. DOI: 10.3389/fonc.2014.00240.
- 25 Sanfilippo NJ, Cooper BT. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations. Am J Clin Exp Urol. 2014;2 (4):286–93. PMID: 25606574; PMCID: PMC4297324.
- 26 Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, Roach M 3rd, Briganti A. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol. 2015;67 (5):852–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.004.
- 27 Cho SY, Szabo Z. Molecular imaging of urogenital diseases. Semin Nucl Med. 2014;44 (2):93–109. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2013.10.008.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евгений Александрович Киприянов — кандидат медицинских наук; доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; врач-онколог отделения онкологического урологического ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

г. Челябинск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9403-4345>

e-mail: kiprijanov@list.ru

Пётр Алексеевич Карнаух — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; заведующий отделением онкологическим урологическим ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

г. Челябинск, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-8646-3177>

e-mail: oncoulchell1@rambler.ru

Илья Андреевич Вазенин — заведующий радиотерапевтическим дневным стационаром ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

г. Челябинск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4769-341X>

e-mail: vindellmann@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy A. Kyprijanov — M.D., Cand.Sc. (Med); Assoc. Prof. (Docent), Dept. of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South-Ural State Medical University; Oncologist, Oncological Urology Division, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology & Nuclear Medicine

Chelyabinsk, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9403-4345>

e-mail: kiprijanov@list.ru

Peter A. Karnaukh — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South-Ural State Medical University; Head, Oncological Urology Division, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology & Nuclear Medicine

Chelyabinsk, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8646-3177>

e-mail: oncoulchell1@rambler.ru

Ilya A. Vazhenin — M.D.; Head, Radiation Therapy Day Hospital, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology & Nuclear Medicine

Chelyabinsk, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4769-341X>

e-mail: vindellmann@mail.ru

Екатерина Яковлевна Мозерова — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

г. Челябинск, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5269-7450>

e-mail: mozerova@mai.ru

Андрей Владимирович Важенин — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, и.о. ректора ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист-онколог Министерства здравоохранения Челябинской области

г. Челябинск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-7807-8479>

e-mail: vindellmann@mail.ru

Ekaterina Ya. Mozerova — M.D., Cand.Sc. (Med); Assist., Dept. of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South-Ural State Medical University; Head, General Radiation Therapy Division, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology & Nuclear Medicine
Chelyabinsk, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5269-7450>

e-mail: mozerova@mai.ru

Andrey V. Vazhenin — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences; Head, Dept. of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy; Acting Rector, South-Ural State Medical University; Chief Freelance Oncologist, Ministry of Healthcare of the Chelyabinsk Region

Chelyabinsk, Russian Federation

<http://orcid.org/0000-0002-7807-8479>

e-mail: vindellmann@mail.ru



Возможности периферической магнитной нейромодуляции в лечении симптомов нижних мочевых путей у мужчин

© Иван А. Лабетов¹, Глеб В. Ковалев^{1,2}, Андрей С. Шульгин^{1,2},
Никита Д. Кубин^{1,2}, Дмитрий Д. Шкарупа^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

² АО «Северо-Западный Центр доказательной медицины»
198095, Россия, г. Санкт-Петербург, пл. Стачек, д. 5

Аннотация

Введение. Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) широко распространены у мужчин и ассоциированы со значительным снижением качества жизни. На сегодняшний день нет универсального подхода к лечению СНМП, что определяет необходимость поиска новых методов воздействия на нижние мочевые пути.

Цель исследования. Проверить гипотезу, заключающуюся в том, что применение метода периферической магнитной нейромодуляции (ПМН) у мужчин с СНМП будет способствовать снижению интенсивности субъективных симптомов и объективных проявлений.

Материалы и методы. В проспективном рандомизированном исследовании приняли участие 68 мужчин с СНМП. Пациенты были рандомизированы в пропорции 1:1 для проведения ПМН или медикаментозной терапии альфа1-адреноблокатором (Тамсулозин). Первичная конечная точка — снижение выраженности симптомов нижних мочевых путей, таких как учащённое мочеиспускание в дневное время, ноктурия и urgenция, которая была оценена с помощью опросника IPSS и дневника мочеиспусканий. Улучшение уродинамических параметров, таких как максимальная скорость потока мочи (Q_{max}), средняя скорость потока мочи (Q_{ave}), остаточный объём мочи (PVR), являлись вторичной конечной точкой исследования. Результаты оценены на равных сроках (10 дней и 1 месяц) в обеих группах.

Результаты. 67 (98,5%) испытуемых были включены в итоговую базу. Через 10 дней после начала терапии в группе магнитной стимуляции облегчение симптомов отметили 21 человек (61,7%), средний балл IPSS продемонстрировал снижение с $18,1 \pm 2,1$ до $16,9 \pm 3,2$ баллов ($p = 0,037$). Число мочеиспусканий за сутки снизилось с 14 (6–20) до 10 (6–14) раз ($p < 0,001$). Объективные показатели уродинамики не изменились в обеих группах. На сроке в 1 месяц в группе ПМН улучшение отметили 22 (64,7%) пациента, опросник IPSS составил $16,6 \pm 3,7$ баллов ($p = 0,032$), число мочеиспусканий — 9 (6–14) раз ($p < 0,001$). Объективные показатели не изменились. В группе тамсулозина IPSS изменился с $19,27 \pm 5,08$ до $15,4 \pm 4,85$ ($p < 0,001$). Q_{max} возросла с $14,36 \pm 2,82$ мл/с до $15,94 \pm 2,71$ мл/с ($p = 0,032$), при этом Q_{ave} не изменилась ($p = 0,17$). Число мочеиспусканий снизилось с 13 (6–19) раз до 10 (6–14) раз ($p < 0,001$).

Закключение. Исследование продемонстрировало перспективность метода ПМН у мужчин с СНМП в отношении улучшения качества жизни, являясь предпочтительным для пациентов, не удовлетворенных медикаментозной терапией. Требуется дальнейшие плацебо-контролируемые исследования, которые помогут определить роль ПМН в лечении пациентов с СНМП.

Ключевые слова: магнитная нейромодуляция; симптомы нижних мочевых путей; ноктурия; urgenция

Финансирование. Исследование инициировано и профинансировано Северо-Западным центром доказательной медицины. Прочие источники финансирования отсутствуют. **Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под идентификатором NCT04807569 до включения пациентов. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Вклад авторов: И.А. Лабетов — концепции и дизайн исследования, обзор публикаций по теме исследования, статистический анализ и интерпретация данных, написание исходного текста; Г.В. Ковалев — концепции и дизайн исследования, обзор публикаций по теме исследования, написание и редактирование текста; А.С. Шульгин, Н.Д. Кубин — концепции и дизайн исследования, обзор публикаций по теме исследования, сбор материала; Д.Д. Шкарупа — концепции и дизайн исследования, научное редактирование текста.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Никита Дмитриевич Кубин; e-mail: nikitakubin@gmail.com

Поступила в редакцию: 04.11.2021. **Принята к публикации:** 14.12.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Лабетов И.А., Ковалев Г.В., Шульгин А.С., Кубин Н.Д., Шкарупа Д.Д. Возможности периферической магнитной нейромодуляции в лечении симптомов нижних мочевых путей у мужчин. *Вестник урологии*. 2021;9(4):51–59. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-51-59.

Possibilities of peripheral magnetic neuromodulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in men

© Ivan A. Labetov^{1,2}, Gleb V. Kovalev^{1,2}, Andrey S. Shulgin^{1,2}, Nikita D. Kubin^{1,2}, Dmitry D. Shkarupa^{1,2}

¹ St. Petersburg State University — Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
199034, Russian Federation, St. Petersburg, 7–9 Universitetskaya Qy.

² JSC «North-West Centre for Evidence-Based Medicine»
198095, Russian Federation, St. Petersburg, 5 Stachek Sq.

Abstract

Introduction. Lower urinary tract symptoms (LUTS) are common in men and are associated with a significant decrease in quality of life. To date, there is no universal approach to the treatment of LUTS, which determines the need to search for new methods for influencing the lower urinary tract.

Purpose of the study. To test the hypothesis that the use of peripheral magnetic neuromodulation (PMN) in male patients with LUTS will reduce the severity of LUTS.

Materials and methods. Sixty-eight men with LUTS were enrolled in a prospective, randomized study. Patients were randomized in a 1:1 ratio for PMN or drug therapy with an alpha-1-blocker (tamsulosin). The primary endpoint was a reduction the LUTS severity such as urinary frequency during the day, nocturia and urgency as assessed using the IPSS questionnaire and urination diary. Improvements in urodynamic parameters such as maximum urine flow rate (Q_{max}), mean urine flow rate (Q_{ave}), and residual urine volume (PVR) were the secondary endpoint of the study. The results were evaluated on equal terms (10 days and 1 month) in both groups.

Results. Sixty-seven (98.5%) subjects were included in the final base. Ten days after the start of therapy in the magnetic stimulation group, symptom relief was noted by 21 people (61.7%), the mean IPSS score showed a decrease from 18.1 ± 2.1 to 16.9 ± 3.2 points ($p = 0.037$). The number of urinations per day decreased from 14 (6–20) to 10 (6–14) times ($p < 0.001$). Objective indicators of urodynamics did not change in both groups. At a period of 1 month, PMN occurred in 22 (64.7%) patients, the IPSS score was 16.6 ± 3.7 points ($p = 0.032$), the number of urinations 9 (6–14) times ($p < 0.001$). Objective indicators have not changed. In the tamsulosin group, IPSS score changed from 19.27 ± 5.08 to 15.4 ± 4.85 ($p < 0.001$), Q_{max} 14.36 ± 2.82 ml/s increased to 15.94 ± 2.71 ml/s ($p = 0.032$), while the Q_{ave} did not change ($p = 0.17$). The number of urinations decreased from 13 (6–19) times to 10 (6–14) times ($p < 0.001$).

Conclusion. The study demonstrated the promise of PMN in men with LUTS in terms of improving the quality of life. The proposed method may be preferable for patients dissatisfied with drug therapy. Further placebo-controlled studies are required to help determine the role of PMN in the management of patients with LUTS.

Keywords: magnetic neuromodulation; lower urinary tract symptoms; nocturia; urgency

Financing. The study was initiated and funded by the JSC «North-West Centre for Evidence-Based Medicine». There are no other sources of funding. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was registered with ClinicalTrials.gov under ID NCT04807569 prior to enrollment. **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study.

Authors' contributions: Ivan A. Labetov — research conception, research design development, literature review, data analysis, data interpretation, drafting the manuscript; Gleb V. Kovalev — research conception, research design development, literature review, drafting the manuscript, scientific editing; Andrey S. Shulgin, Nikita D. Kubin — research conception, research design development, literature review, data acquisition; Dmitry D. Shkarupa — supervision, research conception, research design development, scientific editing.

✉ **Corresponding author:** Nikita D. Kubin; e-mail: nikitakubin@gmail.com

Received: 11/04/2021. **Accepted:** 12/14/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Labetov I.A., Kovalev G.V., Shulgin A.S., Kubin N.D., Shkarupa D.D. Possibilities of peripheral magnetic neuromodulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in men. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):51–59. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-51-59.

Введение

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) широко распространены у мужчин и ассоциированы со значительным снижением качества жизни [1, 2, 3]. Согласно современным представлениям об уродинамике, СНМП условно делятся на симптомы накопления, опорожнения и постмиктурические. По данным Е. Р. Choi et al. наиболее сильное влияние на качество жизни пациентов с СНМП

оказывают ноктурия, urgentные позывы на мочеиспускание с риском потери мочи, а также симптомы накопления у лиц молодого возраста [4]. Установлено, что симптомы накопления в большей степени, чем симптомы опорожнения оказывают влияние на психологическое здоровье пациентов, способствуя развитию депрессии и тревожных расстройств [5, 6]. Наряду с этим многие пациенты разочаровываются в предложен-

ном лечении и предпочитают не обращаться к врачу [7].

Согласно рекомендациям Американской урологической ассоциации совместно с Обществом по уродинамике и женской тазовой медицине (AUA/SUFU), первой линией лечения пациентов с симптомами накопления должна являться поведенческая терапия, направленная на тренировку мочевого пузыря [8]. Помимо этого, часто применяемыми стратегиями являются коррекция индекса массы тела, ограничение кофеина и алкоголя, тренировка мышц тазового дна и ограничение потребления жидкости в вечернее время. Следующей линией терапии, к которой зачастую прибегают врачи и пациенты, минуя первую, является медикаментозная терапия. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов основной группой препаратов, применяемых для лечения СНМП, со степенью доказательности 1 А, являются альфа-адреноблокаторы [9]. Помимо этого, могут быть использованы конкурентные ингибиторы М-холинорецепторов и ингибиторы 5-альфа редуктазы, а также комбинированная терапия [2, 10]. Эффективность указанной терапии не однозначна. В частности, Г.Р. Касян и соавт. сообщают что, хотя альфа-адреноблокаторы являются препаратами первой линии в лечении СНМП, они имеют незначительный эффект при симптомах накопления, которые оказывают наиболее сильное влияние на качество жизни пациента [10]. В свою очередь приём холинолитиков ассоциирован с наличием побочных эффектов и недостаточной эффективности, что приводит к самостоятельному прекращению пациентами курса лечения [11]. Помимо этого, Z.J. Yu et al. сообщают, что на сегодняшний день нет универсального подхода к лечению СНМП и что терапия должна быть подобрана для каждого пациента индивидуально [12].

Таким образом, на сегодняшний день существует необходимость в поиске новых видов терапии СНМП, которые могут играть роль сопутствующей терапии и совокупно улучшать результаты лечения.

Цель исследования: проверить гипотезу, заключающуюся в том, что применение метода периферической магнитной нейромодуляции (ПМН) у мужчин с СНМП будет способствовать снижению субъективной и объективной клинической симптоматики и повышению качества жизни пациентов.

Материалы и методы

В проспективном рандомизированном исследовании приняли участие 68 мужчин. Средний возраст составил $39 \pm 9,3$ лет. Критериями включения пациентов были возраст более 18 лет, а также наличие симптомов нижних мочевых путей, преимущественно фазы накопления (ургентность, ноктурия, императивные позывы, учащённое дневное мочеиспускание), а также постмиктурических симптомов (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, периодическое подтекание мочи после акта мочеиспускания). Все пациенты заполнили стандартную форму информированного согласия. Критериями исключения стали противопоказания к применению метода периферической нейромодуляции, а именно наличие в организме пациента металлических элементов или предметов, изготовленных с применением ферромагнетиков, судорожные приступы в анамнезе, либо приём препаратов, которые способны спровоцировать судорожные приступы, наличие имплантированных устройств, управляющих физиологическими функциями организма, такими как кардиостимулятор, кохлеарный имплант и др., а также опухоли малого таза в анамнезе. Пациенты с выраженной фиксированной инфравезикальной обструкцией, подтверждённой данными обструктивной кривой урофлоуметрии, определённой по стандартной номограмме Liverpool, и/или с наличием объёма остаточной мочи более 50 мл исключались. Дополнительными критериями исключения стали наличие простатического специфического антигена (ПСА) крови более 4,0 нг/мл, наличие инфекций мочевыводящих путей и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

Исследование проходило в период с марта по октябрь 2021 года на базе Северо-Западного Центра Доказательной Медицины. Пациенты, соответствующие критериям включения при отсутствии критериев исключения, были рандомизированы в пропорции 1:1 для проведения магнитной нейромодуляции или медикаментозной терапии.

Протокол лечения. Испытуемые в основной группе получили 10 сеансов неинвазивной периферической нейромодуляции посредством магнитного стимулятора BTL Emsella (BTL Corp., United Kingdom) по протоколу «Укрепление мышц тазового дна» с трапецидальной модуляцией частоты в диапазоне от 1 до 10 Гц. Пациенты, попавшие

в контрольную группу, прошли месячный курс медикаментозной терапии альфа-1 адрено-блокатором (тамсулозин) по стандартной схеме 0,4 мг/сут.

Алгоритм обследования включал в себя сбор анамнеза, физикальное обследование с определением индекса массы тела, заполнение стандартного валидированного опросника по оценке симптомов нижних мочевых путей «Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы/International Prostate Symptom Score/IPSS» [13], заполнение дневника мочеиспусканий. Лабораторные и инструментальные методы включали в себя общий анализ мочи, анализ крови на ПСА, урофлоуметрию с определением объема остаточной мочи посредством ультразвукового исследования (УЗИ). Результаты оценены на равных сроках (10 дней и 1 месяц) в обеих группах с последующим сравнением эффективности.

Первичная конечная точка исследования была определена как снижение выраженности симптомов нижних мочевых путей, таких как учащенное мочеиспускание в дневное время, ноктурия и urgenность. Первичная конечная точка эффективности была оценена с помощью опросника IPSS и дневника мочеиспусканий. Улучшение уродинамических параметров, таких как максимальная скорость потока мочи (Q_{max}), средняя скорость потока мочи (Q_{ave}), остаточный объем мочи (PVR), являлись вторичной конечной точкой исследования. Вторичные конечные точки были оценены при помощи неинвазивных уродинамических исследований, таких как урофлоуметрия и определение объема остаточной мочи посредством УЗИ. Клинические симптомы и параметры уродинамики описаны в исследовании в соответствии со стандартизированной терминологией Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society) [14]. Исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под идентификатором NCT04807569 до включения пациентов.

Методы статистического анализа. Согласно нашим расчётам, для подтверждения 10%-ного снижения (с 30 до 20%) проявлений симптомов нижних мочевых путей по данным IPSS уровень значимости на уровне 0,05, и мощность 80% в исследование необходимо включить минимум 62 испытуемых. С целью компенсации возможных потерь данных размер выборки увеличен на 10%. В результате

общий размер выборки составляет 68 пациентов, при соотношении 1:1 по 34 пациента в каждой группе.

Категориальные переменные описаны как абсолютные числа и проценты. Для сравнения динамики до и после лечения производился анализ таблиц сопряжённости с использованием точного критерия Фишера. Количественные переменные описывались как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, 95% доверительные интервалы для средних, либо как медиана и квартили. Для сравнения количественных признаков до и после лечения применялся парный критерий рангов Вилкоксона. При анализе между группами использовался непарный критерий рангов Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Вычисления производились с использованием языка R — R Core Team (2021) (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты

Анализ результатов лечения пациентов производился по модели «по протоколу». В результате 67 (98,5%) испытуемых были включены в итоговую базу. Один пациент из группы медикаментозной терапии выбыл из исследования по личным причинам. Индекс массы тела у респондентов составил $28,1 \pm 2,9$ кг/м² в группе ПМН и $26,3 \pm 2,6$ кг/м² в группе медикаментозной терапии. Средний балл по данным опросника IPSS $18,1 \pm 4$ и $19,3 \pm 5,1$ у группы ПМН и группы препаратов соответственно ($p = 0,12$). Значимого отличия в исходных показателях урофлоуметрии ($Q_{max} = 14,7$ мл/с для группы ПМН и $14,36$ мл/с для группы медикаментозной терапии) не было ($p = 0,64$).

Результаты на сроке 10 дней. Промежуточный анализ показал, что в группе магнитной стимуляции облегчение симптоматики наступило у 21 (61,7%) пациента. При этом средний балл IPSS продемонстрировал снижение с $18,1 \pm 2,1$ до $16,9 \pm 3,2$ баллов, что оказалось статистически значимо ($p = 0,037$). Число мочеиспусканий за сутки снизилось с 14 (6–20) до 10 (6–14) раз ($p < 0,001$). Эффективные показатели урофлоуметрии не изменились.

В группе медикаментозной терапии динамики субъективных и объективных показателей не отмечено.

Результаты на сроке 1 месяц. Согласно данным, полученным через 1 месяц после начала лечения, в группе магнитной стимуляции

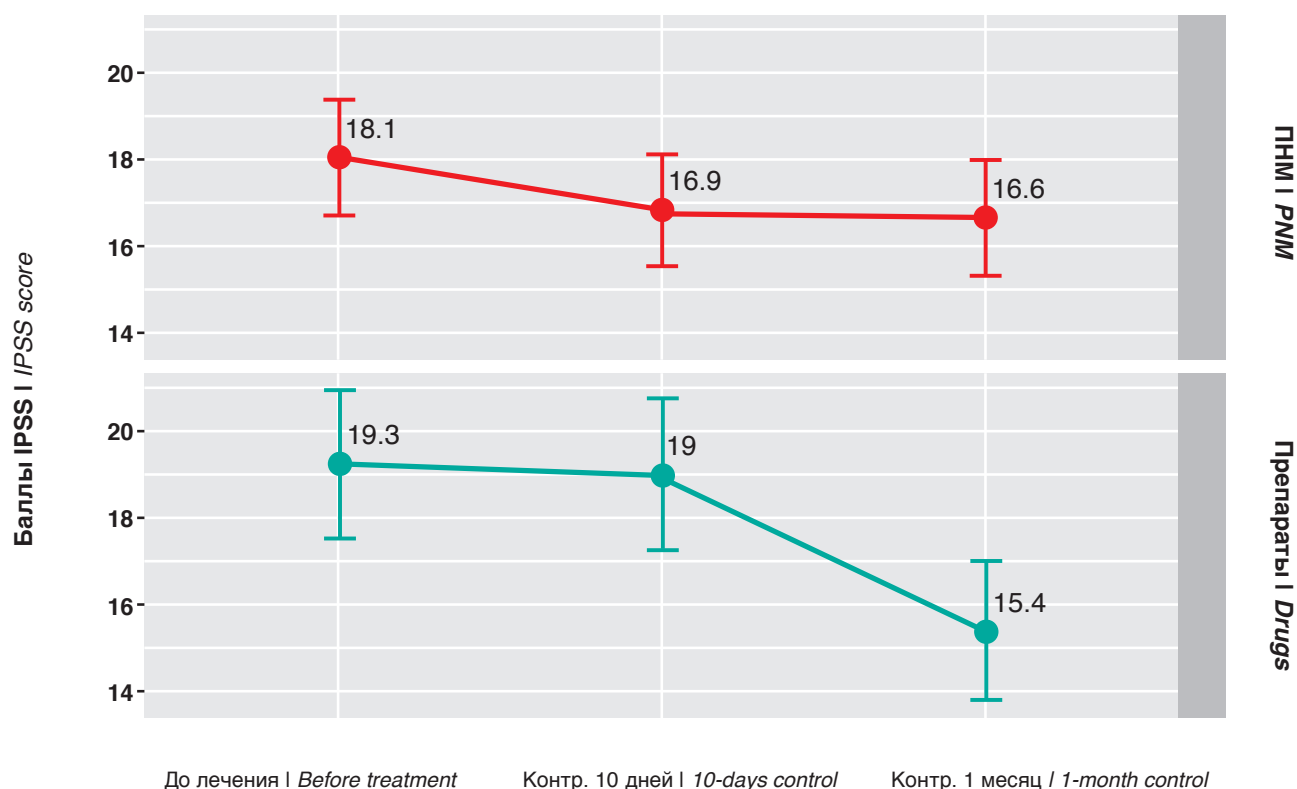


Рисунок 1. Динамика изменения среднего числа баллов опросника IPSS в обеих группах. Примечание: точками отражены средние значения, разброс показывает 95% доверительный интервал для среднего
Figure 1. Dynamics of change for the mean IPSS score in both groups. Note: the dots represent the mean, the scatter shows the 95% CI for the mean

улучшение отметили 22 (64,7%) испытуемых. Средний балл опросника IPSS в данной группе составил $16,6 \pm 3,7$ баллов, в то время как до начала лечения он составлял $18,1 \pm 4$ баллов (рис. 1). Таким образом, отмечено статистически значимое снижение выраженности симптомов ($p = 0,032$). По данным дневника мочеиспусканий медиана числа мочеиспусканий за сутки изменилась с 14 (6–20) раз до 9 (6–14) раз ($p < 0,001$). Объективные показатели, такие как $Q_{\max}$ ($14,7 \pm 2,5$ мл/с до начала лечения, $15,3 \pm 2,9$ мл/с после полного курса) ($p = 0,43$) и Q_{ave} ($7,84 \pm 1,58$ мл/с до начала лечения и $8,82 \pm 1,91$ мл/с после полного курса) ($p = 0,22$) не показали динамику. Объем остаточной мочи по данным УЗИ показал статистически значимое снижение (20 мл (0–30) до начала лечения, 15 мл (0–20) после полного курса) ($p = 0,002$). При этом динамики по всем перечисленным показателям по сравнению с контролем через 10 дней после начала лечения не наблюдалось.

В группе медикаментозной терапии улучшение субъективного состояния было отмечено у 25 (73,5%) пациентов. IPSS изменился

с $19,27 \pm 5,08$ до $15,4 \pm 4,85$ баллов, продемонстрировав значимое снижение ($p < 0,001$). Число мочеиспусканий за сутки изменилось с 13 (6–19) раз до 10 (6–14) раз ($p < 0,001$). По данным урофлоуметрии $Q_{\max}$ с $14,36 \pm 2,82$ мл/с возросла до $15,94 \pm 2,71$ мл/с ($p = 0,032$), при этом средняя скорость мочеиспускания не изменилась ($p = 0,17$). Объем остаточной мочи также продемонстрировал статистически значимое снижение (30 мл (0–40) до начала лечения, 0 мл (0–20) после полного курса) ($p < 0,001$).

Обсуждение

Периферическая магнитная нейромодуляция (ПМН) — это метод, который рекомендовал себя в лечении стрессового недержания мочи у женщин [15, 16]. Кроме того, существует ряд исследований, в которых демонстрируется эффективность ПМН при лечении таких симптомов гиперактивности мочевого пузыря, как учащенное мочеиспускание и ургентность [17, 18]. В основе метода лежит генерация вихревых токов в электромагнитном поле катушки, которые

изменяют трансмембранный потенциал нейронов, способствуют высвобождению нейромедиаторов в синаптическую щель и вызывают моторный ответ в виде мышечного сокращения [19]. Однако на сегодняшний день отсутствуют единые протоколы магнитной стимуляции, применимые для лечения конкретных нозологий. Для нашего исследования выбран протокол, который был создан на основе более ранних исследований, а также эмпирического подбора наиболее комфортного для пациента режима стимуляции [20]. Необходимо отметить, что на сегодняшний день влияние периферической магнитной стимуляции на функцию нижних мочевых путей до конца не изучено. Одним из возможных механизмов, приводящих к снижению субъективного восприятия СНМП, может являться тренировка мышц тазового дна. S. Tibaek et al. в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) продемонстрировали, что тренировка мышц тазового дна у мужчин, страдающих от СНМП, способна значимо улучшить качество жизни и снизить интенсивность симптомов накопления [21]. ПМН способствует многократному сокращению и расслаблению мышц тазового дна, по своей сути являясь методом аппаратной тренировки. Таким образом усиливается произвольный контроль над мышцами мочеполовой диафрагмы и увеличиваются интервалы между мочеиспусканиями. Ещё один возможный механизм заключается в воздействии непосредственно на преганглионарные нейроны симпатической нервной системы через систему вставочных нейронов (интернейронов). Под воздействием импульса происходит возбуждение волокон полового нерва, откуда оно передаётся в спинной мозг, и затем, предположительно, движется ретроградно посредством интернейронов [22]. Возбуждение постганглионарных симпатических волокон в составе подчревного нерва приводит к выбросу норадреналина, который оказывает расслабляющее действие на мочевой пузырь, приводя к увеличению функциональной ёмкости мочевого пузыря и увеличению интервалов к мочеиспусканию [23, 24]. Подобный механизм строится на системе соматовисцеральных интеграций в спинном мозге и, предположительно, лежит в основе лечебного эффекта тиббиальной нейромодуляции [23]. Помимо этого, T. Yamanishi et al. в РКИ сравнивали уродинамические эффекты воздействия магнитной и электрической стимуляции на симптоматику детрузорной гиперактивности [25]. В обеих группах наблюдалось значимое увеличение таких уродинамических

показателей, как первый позыв на мочеиспускание и максимальная цистометрическая ёмкость. Об ингибировании детрузорных сокращений сообщалось также в исследованиях на животных [26] и на здоровых добровольцах [27]. В нашем исследовании также удалось продемонстрировать увеличение интервалов между мочеиспусканиями у пациентов в группе ПМН как на сроке 10 дней после лечения, так и на сроке в 1 месяц. Стоит отметить, что магнитная стимуляция продемонстрировала статистически значимое снижение частоты мочеиспусканий в сутки на сроке в 10 дней, в то время как в группе тамсулозина наибольший эффект был достигнут спустя месяц после начала терапии. Эта находка даёт основания предполагать, что комбинированное применение ПМН и медикаментозной терапии могут дать наилучший эффект от лечения пациентов с СНМП.

Несмотря на то, что нами были получены статистически значимые отличия по уровню остаточной мочи, а также по максимальной и средней скоростям мочеиспускания до и после лечения в группе тамсулозина, эти показатели характеризуются вариабельностью. Данные отличия нельзя считать клинически значимыми. Согласно клиническим рекомендациям, объём остаточной мочи менее 50 мл принято считать вариантом нормы [8, 9]. Наряду с этим, согласно данным опросника IPSS, баллы за вопрос «Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?» изменились с 4 (2–5) до 2 (1–4) ($p = 0,036$), что говорит о субъективном снижении интенсивности постмиктурических симптомов.

Результаты исследования должны восприниматься в свете ряда ограничений. Во-первых, исследование не подразумевало плацебо-контроль. Во-вторых, не проводилось отсроченное наблюдение пациентов после курса лечения, поэтому отсутствуют данные о длительности эффекта и развитии поздних побочных явлений. Тем не менее, данные, полученные в ходе исследования, дают основания предполагать, что ранний эффект от магнитной нейромодуляции в сочетании с отсроченным эффектом от приёма тамсулозина могут в комбинации достигнуть наилучшего результата для пациентов, страдающих от СНМП. Таким образом, ПМН может быть предложена как опция в рамках комбинированной терапии либо как самостоятельный метод в случае невозможности назначения медикаментов.

Закключение

Исследование продемонстрировало перспективные возможности ПМН у пациентов мужского пола с СНМП. Таким образом, метод ПМН может являться предпочтительным для

пациентов, неудовлетворенных медикаментозной терапией. Однако для подтверждения приведённых гипотез требуются дополнительные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Гаджиева З.К., Газимиев М.А., Аляев Ю.Г., Киндаров З.Б. Функциональное состояние нижних мочевыводящих путей у мужчин с инфравезикальной обструкцией. Уральский медицинский журнал. 2018;(9):43–51. DOI: 10.25694/URMJ.2018.09.18.
- 2 Gacci M, Sebastianelli A, Spatafora P, Corona G, Serni S, De Ridder D, Gravas S, Abrams P. Best practice in the management of storage symptoms in male lower urinary tract symptoms: a review of the evidence base. Ther Adv Urol. 2017;10(2):79–92. DOI: 10.1177/1756287217742837.
- 3 Magistro G, Chapple CR, Elhilali M, Gillig P, McVary KT, Roehrborn CG, Stief CG, Woo HH, Gratzke C. Emerging Minimally Invasive Treatment Options for Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol. 2017;72(6):986–997. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.005.
- 4 Choi EP, Lam CL, Chin WY. The health-related quality of life of Chinese patients with lower urinary tract symptoms in primary care. Qual Life Res. 2014;23(10):2723–33. DOI: 10.1007/s11136-014-0725-5.
- 5 Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS, Aiyer LP. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. BJU Int. 2009;103 Suppl 3:4–11. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x.
- 6 Zhang K, He LJ, Yu W, Wang Y, Bai WJ, Wang XF, Zhu JC, Jin J, Na YQ. Association of depression/anxiety with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in Chinese men aged from 22 to 50 years. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013;45(4):609–12. PMID: 23939173.
- 7 Choi H, Park JY, Yeo JK, Oh MM, Moon du G, Lee JG, Bae JH. Population-based survey on disease insight, quality of life, and health-seeking behavior associated with female urinary incontinence. Int Neurourol J. 2015;19(1):39–46. DOI: 10.5213/inj.2015.19.1.39.
- 8 Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, Das AK, Foster HE Jr, Scarpero HM, Tessier CD, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. J Urol. 2012;188(6 Suppl):2455–63. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.079.
- 9 Oelke M, Bachmann A, Descasez A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ; European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol. 2013;64(1):118–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.004.
- 10 Касян Г.Р., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Тупикина Н.В., Пушкар Д.Ю. Комбинированное лечение симптомов нижних мочевых путей у мужчин. Медицинский Совет. 2016;(5):84–90. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-84-90.

REFERENCES

- 1 Gadzhieva Z.K., Gazimiev M.A., Alyaev Yu.G., Kindarov Z.B. Functional state of the lower urinary tract in men with bladder outlet obstruction. Ural Medical Journal. 2018;(9):43–51. (In Russ.) DOI: 10.25694/URMJ.2018.09.18.
- 2 Gacci M, Sebastianelli A, Spatafora P, Corona G, Serni S, De Ridder D, Gravas S, Abrams P. Best practice in the management of storage symptoms in male lower urinary tract symptoms: a review of the evidence base. Ther Adv Urol. 2017;10(2):79–92. DOI: 10.1177/1756287217742837.
- 3 Magistro G, Chapple CR, Elhilali M, Gillig P, McVary KT, Roehrborn CG, Stief CG, Woo HH, Gratzke C. Emerging Minimally Invasive Treatment Options for Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol. 2017;72(6):986–997. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.005.
- 4 Choi EP, Lam CL, Chin WY. The health-related quality of life of Chinese patients with lower urinary tract symptoms in primary care. Qual Life Res. 2014;23(10):2723–33. DOI: 10.1007/s11136-014-0725-5.
- 5 Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS, Aiyer LP. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. BJU Int. 2009;103 Suppl 3:4–11. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x.
- 6 Zhang K, He LJ, Yu W, Wang Y, Bai WJ, Wang XF, Zhu JC, Jin J, Na YQ. Association of depression/anxiety with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in Chinese men aged from 22 to 50 years. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013;45(4):609–12. PMID: 23939173.
- 7 Choi H, Park JY, Yeo JK, Oh MM, Moon du G, Lee JG, Bae JH. Population-based survey on disease insight, quality of life, and health-seeking behavior associated with female urinary incontinence. Int Neurourol J. 2015;19(1):39–46. DOI: 10.5213/inj.2015.19.1.39.
- 8 Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, Das AK, Foster HE Jr, Scarpero HM, Tessier CD, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. J Urol. 2012;188(6 Suppl):2455–63. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.079.
- 9 Oelke M, Bachmann A, Descasez A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ; European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol. 2013;64(1):118–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.004.
- 10 Kasyan GR, Khodyreva LA, Dudareva AA, Tupikina N.V., Pushkar D.U. Combined treatment of lower urinary tract symptoms in men. Medical Council. 2016;(5):84–90. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-84-90.

- 11 Compion G, Jackson J, Janes J. Reasons for switching anti-muscarinic therapy: results from a European cross-sectional survey of physicians and patients with OAB. *Eur Urol Suppl.* 2012;1:691. DOI: 10.1016/S1569-9056(12)60688-5.
- 12 Yu ZJ, Yan HL, Xu FH, Chao HC, Deng LH, Xu XD, Huang JB, Zeng T. Efficacy and Side Effects of Drugs Commonly Used for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia. *Front Pharmacol.* 2020;11:658. DOI: 10.3389/fphar.2020.00658.
- 13 Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT; Measurement Committee of the American Urological Association. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2017;197(2S): S189-S197. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.071.
- 14 Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, Goldman HB, Guralnick M, Eustice S, Dickinson T, Hashim H. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(5):1243-1260. DOI: 10.1002/nau.23124.
- 15 Borello-France D, Burgio KL. Nonsurgical treatment of urinary incontinence. *Clin Obstet Gynecol.* 2004;47(1):70-82. DOI: 10.1097/00003081-200403000-00010.
- 16 Holroyd-Leduc JM, Straus SE. Management of urinary incontinence in women: scientific review. *JAMA.* 2004;291(8):986-95. DOI: 10.1001/jama.291.8.986.
- 17 Sheriff MK, Shah PJ, Fowler C, Mundy AR, Craggs MD. Neuromodulation of detrusor hyper-reflexia by functional magnetic stimulation of the sacral roots. *Br J Urol.* 1996;78(1):39-46. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1996.00358.x.
- 18 McFarlane JP, Foley SJ, de Winter P, Shah PJ, Craggs MD. Acute suppression of idiopathic detrusor instability with magnetic stimulation of the sacral nerve roots. *Br J Urol.* 1997;80(5):734-41. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1997.00446.x.
- 19 Quek P. A critical review on magnetic stimulation: what is its role in the management of pelvic floor disorders? *Curr Opin Urol.* 2005;15(4):231-5. DOI: 10.1097/01.mou.0000172395.54643.4d.
- 20 Chandi DD, Groenendijk PM, Venema PL. Functional extra-corporeal magnetic stimulation as a treatment for female urinary incontinence: 'the chair'. *BJU Int.* 2004;93(4):539-42. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2003.04659.x.
- 21 Tibaek S, Gard G, Dehlendorff C, Iversen HK, Biering-Soerensen F, Jensen R. Can pelvic floor muscle training improve quality of life in men with mild to moderate post-stroke and lower urinary tract symptoms? *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(3):416-425. DOI: 10.23736/S1973-9087.16.04119-8.
- 22 Yecies T, Li S, Zhang Y, Cai H, Shen B, Wang J, Roppolo J, de Groat W, Tai C. Spinal interneuronal mechanisms underlying pudendal and tibial neuromodulation of bladder function in cats. *Exp Neurol.* 2018;308:100-110. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.06.015.
- 23 Merkulyeva N, Lyakhovetskii V, Veshchitskii A, Bazhenova E, Gorskii O, Musienko P. Activation of the spinal neuronal network responsible for visceral control during locomotion. *Exp Neurol.* 2019;320:112986. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.112986.
- 11 Compion G, Jackson J, Janes J. Reasons for switching anti-muscarinic therapy: results from a European cross-sectional survey of physicians and patients with OAB. *Eur Urol Suppl.* 2012;1:691. DOI: 10.1016/S1569-9056(12)60688-5.
- 12 Yu ZJ, Yan HL, Xu FH, Chao HC, Deng LH, Xu XD, Huang JB, Zeng T. Efficacy and Side Effects of Drugs Commonly Used for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia. *Front Pharmacol.* 2020;11:658. DOI: 10.3389/fphar.2020.00658.
- 13 Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT; Measurement Committee of the American Urological Association. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2017;197(2S): S189-S197. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.071.
- 14 Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, Goldman HB, Guralnick M, Eustice S, Dickinson T, Hashim H. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(5):1243-1260. DOI: 10.1002/nau.23124.
- 15 Borello-France D, Burgio KL. Nonsurgical treatment of urinary incontinence. *Clin Obstet Gynecol.* 2004;47(1):70-82. DOI: 10.1097/00003081-200403000-00010.
- 16 Holroyd-Leduc JM, Straus SE. Management of urinary incontinence in women: scientific review. *JAMA.* 2004;291(8):986-95. DOI: 10.1001/jama.291.8.986.
- 17 Sheriff MK, Shah PJ, Fowler C, Mundy AR, Craggs MD. Neuromodulation of detrusor hyper-reflexia by functional magnetic stimulation of the sacral roots. *Br J Urol.* 1996;78(1):39-46. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1996.00358.x.
- 18 McFarlane JP, Foley SJ, de Winter P, Shah PJ, Craggs MD. Acute suppression of idiopathic detrusor instability with magnetic stimulation of the sacral nerve roots. *Br J Urol.* 1997;80(5):734-41. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1997.00446.x.
- 19 Quek P. A critical review on magnetic stimulation: what is its role in the management of pelvic floor disorders? *Curr Opin Urol.* 2005;15(4):231-5. DOI: 10.1097/01.mou.0000172395.54643.4d.
- 20 Chandi DD, Groenendijk PM, Venema PL. Functional extra-corporeal magnetic stimulation as a treatment for female urinary incontinence: 'the chair'. *BJU Int.* 2004;93(4):539-42. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2003.04659.x.
- 21 Tibaek S, Gard G, Dehlendorff C, Iversen HK, Biering-Soerensen F, Jensen R. Can pelvic floor muscle training improve quality of life in men with mild to moderate post-stroke and lower urinary tract symptoms? *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(3):416-425. DOI: 10.23736/S1973-9087.16.04119-8.
- 22 Yecies T, Li S, Zhang Y, Cai H, Shen B, Wang J, Roppolo J, de Groat W, Tai C. Spinal interneuronal mechanisms underlying pudendal and tibial neuromodulation of bladder function in cats. *Exp Neurol.* 2018;308:100-110. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.06.015.
- 23 Merkulyeva N, Lyakhovetskii V, Veshchitskii A, Bazhenova E, Gorskii O, Musienko P. Activation of the spinal neuronal network responsible for visceral control during locomotion. *Exp Neurol.* 2019;320:112986. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.112986.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 24 Kovalev GV, Shkarupa DD, Zaytseva AO, Staroseltseva OY, Borodulina IV, Kalinina DS, Musienko PE. [Characteristics of the neural regulation of the lower urinary tract as a cause of the development of an overactive bladder: current state of the problem]. Urologiia. 2020;(4):165–170. Russian. PMID: 32897032.
- 25 Yamanishi T, Kaga K, Fuse M, Shibata C, Uchiyama T. Neuromodulation for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms. Low Urin Tract Symptoms. 2015;7(3):121–32. DOI: 10.1111/luts.12087.
- 26 Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Suda S, Ishikawa N, Hattori T, Hosaka H. Induction of urethral closure and inhibition of bladder contraction by continuous magnetic stimulation. Neurourol Urodyn. 1999;18(5):505–10. DOI: 10.1002/(sici)1520-6777 (1999)18:5<505: aid-nau13>3.0.co;2-8.
- 27 Yamanishi T, Yasuda K, Suda S, Ishikawa N. Effect of functional continuous magnetic stimulation on urethral closure in healthy volunteers. Urology. 1999;54(4):652–5. DOI: 10.1016/s0090-4295 (99)00194-6.
- 24 Kovalev GV, Shkarupa DD, Zaytseva AO, Staroseltseva OY, Borodulina IV, Kalinina DS, Musienko PE. [Characteristics of the neural regulation of the lower urinary tract as a cause of the development of an overactive bladder: current state of the problem]. Urologiia. 2020;(4):165–170. Russian. PMID: 32897032.
- 25 Yamanishi T, Kaga K, Fuse M, Shibata C, Uchiyama T. Neuromodulation for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms. Low Urin Tract Symptoms. 2015;7(3):121–32. DOI: 10.1111/luts.12087.
- 26 Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Suda S, Ishikawa N, Hattori T, Hosaka H. Induction of urethral closure and inhibition of bladder contraction by continuous magnetic stimulation. Neurourol Urodyn. 1999;18(5):505–10. DOI: 10.1002/(sici)1520-6777 (1999)18:5<505: aid-nau13>3.0.co;2-8.
- 27 Yamanishi T, Yasuda K, Suda S, Ishikawa N. Effect of functional continuous magnetic stimulation on urethral closure in healthy volunteers. Urology. 1999;54(4):652–5. DOI: 10.1016/s0090-4295 (99)00194-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иван Антонович Лабетов — врач-ординатор Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»

г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9813-7483>
e-mail: ivanlabetov@gmail.com

Глеб Валерьевич Ковалев — врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»; врач-уролог АО «СЗЦДМ»

г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4884-6884>
e-mail: kovalev2207@gmail.com

Андрей Сергеевич Шульгин — кандидат медицинских наук; врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»; врач-уролог АО «СЗЦДМ»

г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-8655-7234>
e-mail: shulginandrey74@mail.ru

Никита Дмитриевич Кубин — доктор медицинских наук; врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»; врач-уролог АО «СЗЦДМ»

г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>
e-mail: nikitakubin@gmail.com

Дмитрий Дмитриевич Шкарупа — доктор медицинских наук; заместитель директора по организации медицинской помощи Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»; врач-уролог АО «СЗЦДМ»

г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>
e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ivan A. Labetov — Resident, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University

St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9813-7483>
e-mail: ivanlabetov@gmail.com

Gleb V. Kovalev — M.D.; Urologist, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University; Urologist, JSC «North-West Centre for Evidence-Based Medicine»

St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4884-6884>
e-mail: kovalev2207@gmail.com

Andrey S. Shulgin — M.D., Cand.Sc. (Med); Urologist, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University; Urologist, JSC «North-West Centre for Evidence-Based Medicine»

St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8655-7234>
e-mail: shulginandrey74@mail.ru

Nikita D. Kubin — M.D., Dr.Sc. (Med); Urologist, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University; Urologist, JSC «North-West Centre for Evidence-Based Medicine»

St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>
e-mail: nikitakubin@gmail.com

Dmitry D. Shkarupa — M.D., Dr.Sc. (Med); Deputy CEO for Medical, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University; Urologist, JSC «North-West Centre for Evidence-Based Medicine»

St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>
e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru



Минимизация рисков сужения в зонах анастомозирования буккального графта с нативной уретрой при хирургии протяжённых стриктур спонгиозной уретры у мужчин методом *dorsal inlay*

© Валерий В. Митусов, Михаил И. Коган, Заур А. Мирзаев, Владимир П. Глухов,
Бейкес Г. Амирбеков

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

Аннотация

Введение. В настоящее время самым распространённым методом лечения протяжённых стриктур уретры является аугментационная уретропластика с использованием трансплантатов из слизистой оболочки полости рта. Анализ отдалённых результатов данного вида хирургии показывает довольно высокую частоту развития рецидивов и осложнений.

Цель исследования. Улучшение результатов аугментационной уретропластики, в частности, варианта *dorsal inlay* (Asopa), у пациентов с протяжёнными стриктурами спонгиозного тела уретры за счёт минимизации рисков рецидива стриктур.

Материалы и методы. Исследование основано на анализе хирургии 90 пациентов (возраст 18–72 лет) с протяжёнными стриктурами спонгиозной уретры. 70 больным (I группа) выполнена аугментационная уретропластика *dorsal inlay* по Asopa, а 20 пациентам (II группа) — по авторской модификации. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ специального назначения SPSS 26 (SPSS Inc. Чикаго, ИЛ, США).

Результаты. При сравнительном анализе течения раннего послеоперационного периода отмечено меньшее количество осложнений во II группе больных по сравнению с I группой — 20,0% против 34,3%. Через 6 месяцев после операции рецидивы заболевания зарегистрированы в 18,8% случаев в I группе и в 5,6% случаев во II группе. Рецидивные сужения наиболее часто локализовались в зоне дистального анастомозирования трансплантата с нативной уретрой у пациентов в обеих группах.

Заключение. Разработанная и внедрённая в клиническую практику модификация аугментационной уретропластики *dorsal inlay* за счёт увеличения внутреннего просвета уретры в областях проксимального и дистального анастомозирования трансплантата со спонгиозным телом нативной уретры позволяет минимизировать риски возникновения рецидивных сужений мочеиспускательного канала после аугментационной уретропластики.

Ключевые слова: протяжённая стриктура уретры; аугментационная уретропластика; слизистая оболочка полости рта; рецидив стриктуры

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Протокол № 17/18 от 25 октября 2018 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: В.В. Митусов — концепция и дизайн исследования, написание статьи; М.И. Коган — научное редактирование текста; З.А. Мирзаев — обзор публикаций по теме исследования, написание статьи; В.П. Глухов, Б.Г. Амирбеков — сбор и анализ клинического материала.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Валерий Викторович Митусов; e-mail: mvv55@list.ru

Поступила в редакцию: 10.10.2021. **Принята к публикации:** 14.12.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Митусов В.В., Коган М.И., Мирзаев З.А., Глухов В.П., Амирбеков Б.Г. Минимизация рисков сужения в зонах анастомозирования буккального графта с нативной уретрой при хирургии протяжённых стриктур спонгиозной уретры у мужчин методом *dorsal inlay*. *Вестник урологии*. 2021;9(4):60–69. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-60-69.

Surgical treatment of extended spongy urethral strictures in men: minimizing the risks of narrowing in the anastomotic zones between the buccal graft and the native urethra using the dorsal inlay technique

© Valeriy V. Mitusov, 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.

Abstract

Introduction. Currently, the most common method of treating extended urethral strictures is augmentation urethroplasty using oral mucosa grafts. Analysis of the long-term outcomes of this surgery type shows a high incidence of relapses and complications.

Purpose of the study. To improve the outcomes of augmentation urethroplasty, in particular the dorsal inlay (Asopa) technique, in patients with extended spongy urethral strictures by minimizing the risk of recurrent strictures.

Materials and methods. The study is based on an analysis of the surgery in 90 patients (aged 18–72 years) with extended spongy urethral strictures. Seventy patients (group I) underwent dorsal inlay augmentation urethroplasty according to the Asopa technique, and 20 patients (group II) — according to the author's modified technique. Statistical data analysis was carried out using the SPSS ver.26 software (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

Results. A comparative analysis of the course of the early postoperative period showed a lower number of complications in group II patients compared to group I — 20.0% versus 34.3%, respectively. The recurrent strictures were registered for groups I and II in 18.8% and 5.6% of cases 6 months after surgery, respectively. The recurrent urethral narrowing was most often localized in the area of distal anastomosis between the buccal graft and the native urethra in patients from both groups.

Conclusion. The modified dorsal inlay augmentation urethroplasty technique developed and implemented in clinical practice by increasing the internal urethral lumen in the areas of proximal and distal anastomosis between the buccal graft and the native spongy urethral body allows minimizing the risks of recurrent urethral narrowing after augmentation urethroplasty.

Keywords: extended urethral stricture; augmentation urethroplasty; oral mucosa; recurrent stricture

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by Local Independent Ethical Committee of Rostov State Medical University (Protocol No. 17/18, dated 10/25/2018). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study.

Authors' contribution: Valery V. Mitusov — supervision, research conception, research design development, data interpretation, drafting the manuscript; Mikhail I. Kogan — scientific editing, critical review; Zaur A. Mirzaev — literature review, drafting the manuscript; Vladimir P. Glukhov — data acquisition, data analysis; Beykes G. Amirbekov — data acquisition and analysis.

✉ **Corresponding author:** Valery V. Mitusov; e-mail: mvv55@list.ru

Received: 10/10/2021. **Accepted:** 12/14/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Mitusov V.V., Kogan M.I., Mirzaev Z.A., Glukhov V.P., Amirbekov B.G. Surgical treatment of extended spongy urethral strictures in men: minimizing the risks of narrowing in the anastomotic zones between the buccal graft and the native urethra using the dorsal inlay technique. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):60–69. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-60-69.

Введение

С 1996 года итальянский хирург G. Barbagli широко популяризирует слизистую оболочку ротовой полости (графт) при выполнении аугментационной уретропластики (АУ) у мужчин с протяжёнными стриктурами спонгиозной уретры [1]. За прошедшую четверть века данный вид АУ доказал свою состоятельность и стал техникой выбора в лечении этой патологии [2, 3, 4]. К настоящему времени хирурги разработали и используют 5 основных вариантов фиксации графта в зависимости от локализации стриктуры, её протяжённости, степени сужения и своих личных пред-

почтений [5, 6, 7, 8]. К этим вариантам АУ относят следующие:

- 1) Ventral onlay — фиксация графта по вентральной полуокружности;
- 2) Lateral onlay — фиксация графта по боковой полуокружности;
- 3) Dorsal onlay — фиксация графта по дорзальной полуокружности;
- 4) Dorsal inlay (Asopa) — фиксация графта по дорзальной полуокружности изнутри просвета мочеиспускательного канала;
- 5) Dorso-Lateral onlay — фиксация графта по дорсо-латеральной полуокружности.

Использование перечисленных методик

качественно улучшило результаты хирургического лечения протяжённых стриктур спонгиозной уретры у мужчин. Однако по мере накопления опыта и оценки отдалённых результатов исследователями отмечен существенный уровень развития осложнений, одним из которых является формирование сужений в зонах дистального (20–28%) и проксимального (56–59%) анастомозов трансплантата со спонгиозным телом собственно уретры независимо от используемого варианта АУ [6, 9, 10, 11, 12].

Таким образом, крайне актуальной проблемой данного вида хирургии остается вопрос по минимизации рисков развития сужений в зонах анастомозов трансплантата с нативной уретрой.

Цель исследования: улучшение результатов аугментационной уретропластики, в частности, варианта dorsal inlay (Asopa), у пациентов с протяжёнными стриктурами спонгиозного тела уретры за счёт минимизации рисков рецидива стриктур.

Материалы и методы

Исследование основано на результатах хирургии 90 пациентов в возрасте 18–72 лет (медиана — 47 лет) с протяжёнными стриктурами спонгиозной уретры. Диагноз у больных подтверждали выполнением восходящей и микционной уретроцистографии. В отдельных случаях выполняли МРТ и эндоскопию уретры.

Наиболее часто стриктуры локализовались в бульбозном и пенильно-бульбозном отделах уретры — 47,8% и 31,1% соответственно, с вариантами поражения от 4 см до субтотального (медиана — 6 см).

Ликвидацию обструктивного поражения мочеиспускательного канала у всех паци-

ентов осуществляли методом открытой хирургии — аугментационной уретропластикой буккальным трансплантатом dorsal inlay. 70 больным (I группа) операции были выполнены по классической методике Asopa, а 20 пациентам (II группа) — по авторской модификации.

Техника модифицированной аугментационной уретропластики [13]. После стандартной фиксации трансплантата dorsal inlay, разработанной Asopa, по дорзальной полуокружности и перед ушиванием уретротомического рассечения по вентральной полуокружности выполняли удлинение данного уретротомического рассечения с обеих сторон на 2 см с последующим вшиванием в них двух ромбовидных трансплантатов, так, чтобы широкая часть ромба располагалась над конечными участками дистальной и проксимальной зон аугментации по дорзальной полуокружности. После чего выполняли ушивание оставшегося уретротомического рассечения по вентральной полуокружности между вшитыми ромбовидными трансплантатами узловыми швами — Вариант 1.

У пациентов, где дополнительное проксимальное рассечение спонгиозного тела переходило в зону луковицы, вместо вшивания ромбовидного трансплантата накладывали по два поперечных матрасных шва с каждого края уретротомического рассечения. Вшивание дистального трансплантационного ромба осуществляли, как в первом случае — Вариант 2. Оба варианта модификации представлены на рисунках 1 и 2.

Послеоперационное мониторирование. Послеоперационный период в группах оценивали по заживлению операционных ран на промежности, мошонке и вентральной поверхности полового члена, отсутствию

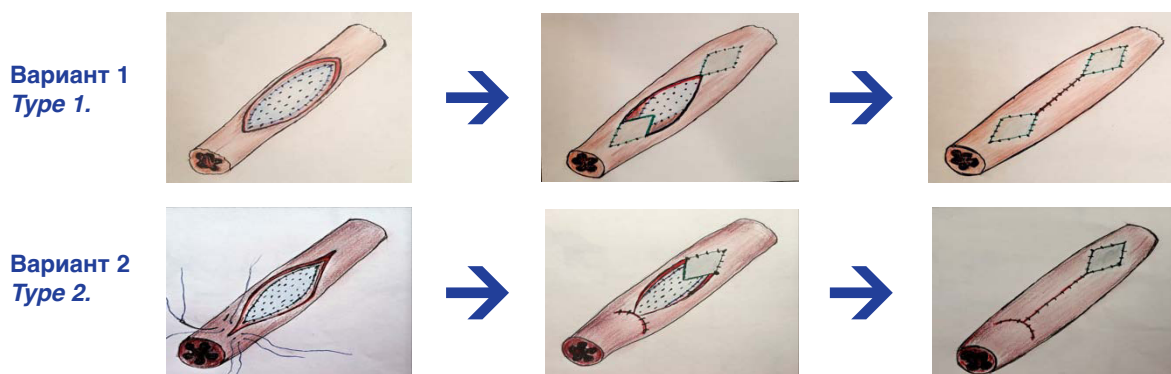


Рисунок 1. Два варианта ушивания спонгиозного тела уретры по вентральной полуокружности
Figure 1. Two types for suturing the spongy urethral body along the ventral semicircle

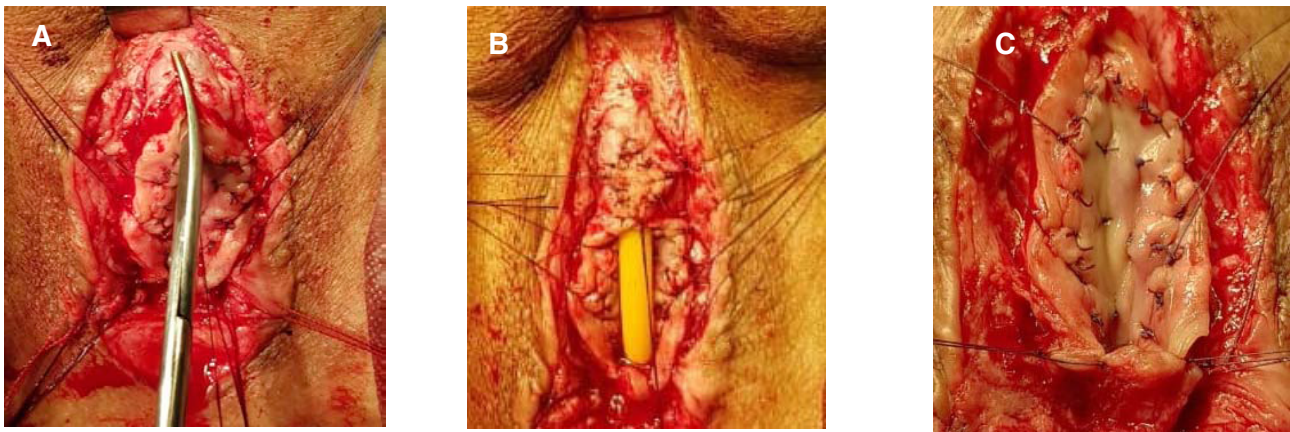


Рисунок 2. Технические приёмы при ушивании вентральной полуокружности уретры после аугментационной уретропластики dorsal inlay: А — удлинение изначальной уретротомии; В — фиксация ромбовидного графта в дистальной части уретротомии; С — общий вид луковицы уретры после наложения и завязывания матрасных швов в проксимальной части уретротомии

Figure 2. Techniques for suturing the ventral urethral semicircle after dorsal inlay augmentation urethroplasty: A — elongation of the initial urethrotomy; B — fixation of the diamond-shaped graft in the distal urethrotomy part; C — general view of the urethral bulb after applying and tying mattress sutures in the proximal urethrotomy part

затёков контрастного вещества в парауретральное пространство при выполнении контрольной перикатетерной уретроцистографии на 21-е сутки после уретропластики. Отсутствие затёков служило основанием к удалению уретрального катетера, восстановлению у больного самостоятельного мочеиспускания естественным путём и его выписке из отделения. Такое течение ближайшего послеоперационного периода расценивали как стандартное. Исходя из принципов доказательной медицины эффективность результатов хирургии по поводу стриктурной болезни оценивали через 6 месяцев с момента её выполнения. Оценка эффективности хирургии включала мониторинг симптомов по шкале I-PSS, выполнение урофлоуметрии и, при наличии удовлетворительных или неудовлетворительных результатов хирургии, — ретроградной уретрографии и уретроскопии для оценки причин обструктивной микции.

Методы статистического анализа. Статистическую обработку показателей и величин осуществляли с помощью пакета прикладных программ специального назначения SPSS 26 (SPSS Inc., Чикаго, ИЛ, США). Сравнительный анализ клинических показателей в обеих группах проводили с учётом выполнения у больных первичной или повторной хирургии на уретре. При проведении статистической обработки данных использовали следующие статистические методы: сравнение групп выполнено посредством тестирования гипотез

о равенстве долей и средних величин с помощью Z-критерия; выявление различий в значениях показателей в группах, представляющих собой малые выборки, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни; для оценки достоверности различий в группах по количественным показателям применяли t-критерий равенства средних значений двух независимых выборок. Для принятия решений при проверке гипотез использованы общепринятые уровни значимости — 5% и 1% ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

Результаты

Течение раннего послеоперационного периода у больных характеризовалось меньшим количеством осложнений во II группе в сравнении с I группой, а также большим числом случаев, где их не было (80% против 65,7%), — таблица 1.

Спектр осложнений послеоперационного периода приведён в таблице 2. В 4 случаях у пациентов сформировались уретрокожные свищи. Чаще (80% случаев) они образовывались у пациентов с рецидивными стриктурами уретры, что потребовало в последующем выполнения повторной хирургии в сроки от 4 до 8 месяцев.

Спустя 6 месяцев оценку эффективности хирургии удалось провести у 48 из 70 (68,6%) больных в I группе и у 18 из 20 больных (90%) во II группе. На момент контрольного обследования все пациенты имели самостоятельное мочеиспускание естественным путём.

Таблица 1. Течение раннего послеоперационного периода
Table 1. The course of the early postoperative period in patients

Клиническое течение <i>Clinical course</i>	I группа / Group II (n = 70)		II группа / Group II (n = 20)		p
	Первичная хирургия <i>Primary surgery</i>	Повторная хирургия <i>Repeated surgery</i>	Первичная хирургия <i>Primary surgery</i>	Повторная хирургия <i>Repeated surgery</i>	
Без осложнений <i>No complications</i>	20 (28,6%)	26 (37,1%)	11 (55,0%)	5 (25,0%)	0,11
	46 (65,7%)		16 (80,0%)		
С осложнениями <i>With complications</i>	8 (11,4%)	16 (22,9%)	1 (5,0%)	3 (15,0%)	0,11
	24 (34,3%)		4 (20,0%)		

Таблица 2. Спектр осложнений раннего послеоперационного периода
Table 2. The spectrum of complications in the early postoperative period

Осложнения <i>Complication</i>	I группа / Group I (n = 70)		II группа / Group II (n = 20)	
	Первичная хирургия <i>Primary surgery</i>	Повторная хирургия <i>Repeated surgery</i>	Первичная хирургия <i>Primary surgery</i>	Повторная хирургия <i>Repeated surgery</i>
Подкожная гематома в зоне раны, потребовавшая дренирования <i>Subcutaneous hematoma around the postoperative wound that required drainage</i>	1	2	-	-
Флегмона раны <i>Postoperative wound cellulite</i>	-	2	-	-
Затёк контрастного вещества при контрольной перикатетерной уретрографии <i>Contrast agent congestion during control pericatheter urethrography</i>	4	7	1	1
Выписка пациента из стационара с де-ривацией мочи посредством цистостомы или уретрального катетера <i>Discharge from the hospital with urine withdrawal using a cystostomy or urethral catheter</i>	2	3	-	1
Формирование уретрокожного свища <i>Formation of the urethral fistula</i>	1	2	-	1

Оценка симптомов нижних мочевых путей (СНМП) по шкале IPSS в I группе пациентов показала отсутствие такой симптоматики у 26 больных (54,2%) и лёгкую симптоматику у 13 пациентов (27,1%). У 6 пациентов (12,5%) СНМП были расценены как умеренные и у 3 человек (6,3%) — как тяжёлые. У пациентов II группы СНМП полностью отсутствовали у 14 пациентов (77,8%), их лёгкие проявления имели место у 3 человек

(16,7%) и только в одном случае (5,6%) была отмечена их умеренная симптоматика.

В полной мере эти данные коррелировали и с показателями качества жизни у больных (QoL). Средние значения QoL в I группе больных составили 1,8 ($\pm 1,8$), а во II группе — 1,6 ($\pm 1,2$) баллов, без значимых статистических различий между собой ($p = 0,23$).

Показатели максимальной скорости мочеиспускания к шестимесячному сроку на-

блюдения у больных I группы составили 16,8 ($\pm 4,1$) мл/с и 19,4 ($\pm 2,7$) мл/с — у пациентов II группы ($p = 0,004$).

Результаты отдалённой оценки (через 6 месяцев) аугментационной уретропластики представлены в таблице 3. Главными причинами неэффективных результатов оказались сужения и деформация в зонах аугментации (табл. 4).

Рецидивные сужения в I группе больных были диагностированы у 9 пациентов (18,8%) с локализацией их в зонах дистального (5 случаев) и проксимального (2 случая) анастомозирования трансплантата со спонгиозным телом уретры. В 2-х случаях рецидив болезни был связан с грубой деформацией всего графта на участке аугментации.

Во II группе рецидив заболевания был отмечен только у 1 пациента (5,6%) с локализацией участка сужения мочеиспускательного

канала в зоне дистального анастомозирования трансплантата со спонгиозным телом уретры.

Непротяжённые сужения в зонах дистального и проксимального анастомозирования у пациентов в обеих группах при условии имеющей место умеренной симптоматики нижних мочевых путей и сохранения мочеиспускания естественным путём мы расценивали как субкомпенсированные сужения уретры после уретропластики и в их ликвидации отдавали предпочтение методу внутренней оптической уретротомии (БОУТ).

Из общей группы больных (10 человек) БОУТ была осуществлена у 8 пациентов. Двум пациентам из I группы, где имела место грубая деформация графта на всём его участке фиксации, в последующем были выполнены повторные открытые реконструктивные операции на уретре.

Таблица 3. Отдалённые результаты аугментационной уретропластики (через 6 месяцев)

Table 3. Long-term results of augmentation urethroplasty after 6 months

Результаты Results	I группа / Group I (n = 70)	II группа / Group II (n = 20)
Хорошие Good	39 (81,2%)	17 (94,4%)
Удовлетворительные Satisfactory	7 (14,6%)	1 (5,6%)
Неудовлетворительные Unsatisfactory	2 (4,2%)	-
Общее число Total number	48 (100,0%)	18 (100,0%)

Таблица 4. Основные причины неудовлетворительных результатов аугментационной уретропластики

Table 4. The main reasons for unsatisfactory results after augmentation urethroplasty

Осложнения Complication	I группа / Group I (n = 70)		II группа / Group II (n = 20)		p
	Первичная хирургия Primary surgery	Повторная хирургия Repeated surgery	Первичная хирургия Primary surgery	Повторная хирургия Repeated surgery	
Стеноз проксимального участка анастомозирования Stenosis of the proximal anastomosis	-	2	-	-	0,2
Стеноз дистального участка анастомозирования Stenosis of the distal anastomosis	1	4	-	1	0,35
Грубая деформация графта Rough graft deformation	1	1	-	-	0,2
Общее число Total number	2	7	-	1	0,003

Обсуждение

Одним из обширных системным обзором по результатам выполнения аугментационной уретропластики с использованием буккальных трансплантатов является работа С. Chapple, D. Andrich, A. Atala et al., опубликованная в 2014 году [14], резюме которой приведено в таблице 5. Отмечено, что одной из главных причин развития рецидивных сужений уретры после выполнения уретропластики считается недостаточное выполнение уретротомии по протяжению, где непосредственно и осуществляется аугментация суженного участка уретры, следствием чего и является образование сужений в зонах анастомозирования трансплантатов с нативной уретрой [9, 15].

В 2001 году Hari S. Asopa был предложен метод аугментационной пластики уретры, включающий последовательное рассечение тканей полового члена до вентральной полуокружности спонгиозной уретры в зоне стриктурного сужения с последующим её продольным рассечением на длину стриктуры. После этого выполнялось второе продольное рассечение спонгиозной уретры, но уже по дорзальной полуокружности со стороны слизистой оболочки уретры. Аугментацию уретры с использованием трансплантата осу-

ществляли в зоне дорсального рассечения со стороны просвета уретры. После выполнения этапа аугментации проводили восстановление целостности мочеиспускательного канала за счёт ушивания уретротомического рассечения по вентральной полуокружности спонгиозного тела узловыми швами [16].

Основным «недостатком» предложенного метода является этап продольного ушивания спонгиозного тела по вентральной полуокружности уретры, особенно над концевыми зонами аугментации, что приводит к сужению просвета полого органа, которым является уретра, тем самым увеличивая вероятность образования рецидива стриктуры как в зоне дистального, так и проксимального рассечений.

В своём исследовании мы показали варианты новых хирургических приёмов при выполнении аугментационной уретропластики dorsal inlay (Asopa) у пациентов с протяжёнными стриктурами спонгиозного тела уретры, позволяющие минимизировать такие осложнения. Как мы считаем, нам удалось достичь этого за счёт увеличения внутреннего просвета мочеиспускательного канала путём вшивания дополнительных ромбовидных графтов или наложения матрасных швов в зоне луковичи уретры.

Таблица 5. Результаты применения слизистой оболочки полости рта при уретропластике по данным метаанализов

Table 5. Results of oral mucosa application in urethroplasty according to meta-analyses

Техника, отдел уретры <i>Technique, urethral parts</i>	Число пациентов <i>Number of patients</i>	Средний период наблюдения (мес.) <i>Average follow-up period (mo.)</i>	Положительный результат <i>Positive result</i>
Dorsal onlay, бульбозный отдел <i>Dorsal onlay, bulbar urethra</i>	934	42,2	88,3%
Ventral onlay, бульбозный отдел <i>Ventral onlay, bulbar urethra</i>	563	34,4	88,8%
Lateral onlay, бульбозный отдел <i>Lateral onlay, bulbar urethra</i>	6	77,0	83,0%
Dorsal inlay (операция Asopa) <i>Dorsal inlay (Asopa technique)</i>	89	28,9	86,7%
Операция Palminteri <i>Palminteri technique</i>	53	21,9	90,6%
Одноэтапная хирургия, пенильный отдел <i>One-stage surgery, penile urethra</i>	432	32,8	75,6%

Разработанные нами технические приёмы не только приводят к увеличению внутреннего просвета мочеиспускательного канала после аугментации, но и минимизируют проявления ишемии в зоне уретротомии спонгиозного тела, которое ушивается на катетере, а сам катетер находится в просвете уретры ещё не менее 21 суток и создаёт хоть и минимальное, но давление на её стенку в зонах как анастомозирования графта, так и ушивания её по вентральной полуокружности.

В полной мере это подтверждается полученными нами результатами, которые показывают, что общее число осложнений как в ближайшем, так и в отдалённом периодах наиболее часто верифицировались у пациентов, которым выполнялась стандартная

хирургия dorsal inlay (Asopa), с преобладанием их числа, где она проводилась не в первый раз и где ткани спонгиозного тела уретры и парауретрального пространства были уже с элементами ишемизации за счёт фиброзных изменений.

Заключение

Разработанная и внедрённая в клиническую практику модификация аугментационной уретропластики dorsal inlay обеспечивает увеличение внутреннего просвета уретры в области проксимального и дистального анастомозирования трансплантата со спонгиозным телом нативной уретры, тем самым минимизируя риски возникновения рецидивных сужений мочеиспускательного канала.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Barbagli G, Selli C, Tosto A, Palminteri E. Dorsal free graft urethroplasty. J Urol. 1996;155(1):123–6. PMID: 7490808.
- 2 Лоран О.Б., Валиев Е.И., Котов С.В., Беломытцев С.В. Результаты применения слизистой оболочки щеки при аугментационных пластиках уретры. Лечебное дело. 2012;(2):93–8. eLIBRARY ID: 17937721.
- 3 Fuehner C, Dahlem R, Fisch M, Vetterlein MW. Update on managing anterior urethral strictures. Indian J Urol. 2019;35(2):94–100. DOI: 10.4103/iju.IJU_52_19.
- 4 Prakash G, Singh BP, Sinha RJ, Jhanwar A, Sankhwar S. Is circumferential urethral mobilisation an overdo? A prospective outcome analysis of dorsal onlay and dorso — lateral onlay BMGU for anterior urethral strictures. Int Braz J Urol. 2018;44(2):323–329. DOI: 10.1590/S1677–5538.IBJU.2016.0599.
- 5 Синельников Л.М., Протошак В.В., Шестаев А.Ю., Карпушенко Е.Г., Ярцев А.А. Стриктура уретры: современное состояние проблемы (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2016;(2):80–87. eLIBRARY ID: 29899545.
- 6 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):106–113. DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–4–106–113.
- 7 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.
- 8 Verla W, Oosterlinck W, Spinoit AF, Waterloos M. A Comprehensive Review Emphasizing Anatomy, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Male Urethral Stricture Disease. Biomed Res Int. 2019;2019:9046430. DOI: 10.1155/2019/9046430.
- 9 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 протяженных стриктур спонгиозной уретры. Урология. 2018;(1):84–91. DOI: 10.18565/urol.2018.1.84–90.

REFERENCES

- 1 Barbagli G, Selli C, Tosto A, Palminteri E. Dorsal free graft urethroplasty. J Urol. 1996;155 (1):123–6. PMID: 7490808.
- 2 Loran O.B., Veliev E.I., Kotov S.V., Belomytsev S.V. Buccal mucosa graft for augmented urethroplasty. Lechebnoe delo. 2012;(2):93–8. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17937721.
- 3 Fuehner C, Dahlem R, Fisch M, Vetterlein MW. Update on managing anterior urethral strictures. Indian J Urol. 2019;35(2):94–100. DOI: 10.4103/iju.IJU_52_19.
- 4 Prakash G, Singh BP, Sinha RJ, Jhanwar A, Sankhwar S. Is circumferential urethral mobilisation an overdo? A prospective outcome analysis of dorsal onlay and dorso — lateral onlay BMGU for anterior urethral strictures. Int Braz J Urol. 2018;44(2):323–329. DOI: 10.1590/S1677–5538.IBJU.2016.0599.
- 5 Sinelnikov L.M., Protoshak V.V., Shestaev A.Y., Karpushchenko E.G., Yartsev A.A. Urethral stricture: modern state of the problem. Literature review. Experimental & clinical urology. 2016;(2):80–87. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29899545.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Verla W, Oosterlinck W, Spinoit AF, Waterloos M. A Comprehensive Review Emphasizing Anatomy, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Male Urethral Stricture Disease. Biomed Res Int. 2019;2019:9046430. DOI: 10.1155/2019/9046430.
- 9 Kogan M.I., Glukhov V.P., Mitusov V.V., Krasulin V.V., Ilyash 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: 10.18565/urol.2018.1.84–90.

- 10 Pathak HR, Jain TP, Bhujbal SA, Meshram KR, Gadekar 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 Selim M, Salem S, Elsherif 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.
- 12 Катибов М.И., Алибеков М.М., Магомедов З.М., Абдулхалимов А.М., Айдамиров В.Г. Одноэтапная буккальная двухлоскутная уретропластика по технике Kulkarni при протяжённых стриктурах передней уретры. Вестник урологии. 2020;8(4):44–52. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-4-44-52.
- 13 Патент РФ на изобретение № 2722054 C1/26.05.2020. Бюл. № 15. Митусов В.В., Коган М.И., Мирзаев З.А., Глухов В.П., Амирбеков Б.Г. Способ хирургического лечения протяжённых стриктур спонгиозной уретры. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2722054C1_20200526.pdf. Ссылка активна на 13.11.2021.
- 14 Chapple C, Andrich D, Atala A, Barbagli G, Cavalcanti A, Kulkarni S, Mangera A, Nakajima Y. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. Urology. 2014;83(3 Suppl): S31–47. DOI: 10.1016/j.urolgy.2013.09.012.
- 15 Домбровский В.И., Коган М.И., Митусов В.В., Банчик Э.Л. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике стриктурной болезни уретры у мужчин. Урология. 2015;(2):24–30. eLIBRARY ID: 23608497.
- 16 Asopa HS, Garg M, Singhal GG, Singh L, Asopa J, Nischal A. Dorsal free graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach. Urology. 2001;58(5):657–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01377-2.
- 10 Pathak HR, Jain TP, Bhujbal SA, Meshram KR, Gadekar 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 Selim M, Salem S, Elsherif 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.
- 12 Katibov M.I., Alibekov M.M., Magomedov Z.M., Abdulkhalimov A.M., Aydamirov V.G. One-stage buccal two-flap urethroplasty using the Kulkarni technique for extended anterior urethral strictures. Vestnik Urologii. 2020;8(4):44–52. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-4-44-52
- 13 Patent RF na izobretenie № 2722054 C1/26.05.2020. Bjul. № 15. Mitusov V.V., Kogan M.I., Mirzaev Z.A., Gluhov V.P., Amirbekov B.G. Sposob hirurgicheskogo lechenija protjazhennyh striktur spongioznoj uretry. (In Russ.). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2722054C1_20200526.pdf Accessed November 13, 2021.
- 14 Chapple C, Andrich D, Atala A, Barbagli G, Cavalcanti A, Kulkarni S, Mangera A, Nakajima Y. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. Urology. 2014;83(3 Suppl): S31–47. DOI: 10.1016/j.urolgy.2013.09.012.
- 15 Dombrowski V.I., Kogan M.I., Banchik E.L., Mitusov V.V. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of stricture disease of the male urethra. Urologia. 2015;(2):24–30. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23608497.
- 16 Asopa HS, Garg M, Singhal GG, Singh L, Asopa J, Nischal A. Dorsal free graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach. Urology. 2001;58(5):657–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01377-2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерий Викторович Митусов — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7706-8925>

e-mail: mvv55@list.ru

Михаил Иосифович Коган — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

<https://orcid.org/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

г. Ростов-на-Дону, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9820-4946>

e-mail: zaurmirzaev@list.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeriy V. Mitusov — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State

Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7706-8925>

e-mail: mvv55@list.ru

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

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/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

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9820-4946>

e-mail: zaurmirzaev@list.ru

Владимир Павлович Глухов — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8486-9357>

e-mail: docc.gvp@yandex.ru

Бейкес Ганифаевич Амирбеков — кандидат медицинских наук; врач-уролог консультативно-поликлинического отделения Департамента по амбулаторно-поликлинической и параклинической работе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-3270-8420>

e-mail: amir_uro@mail.ru

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

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-8486-9357>

e-mail: docc.gvp@yandex.ru

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

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-3270-8420>

e-mail: amir_uro@mail.ru



Результаты одноцентрового исследования по применению мультимодальной терапии при олигометастатическом раке предстательной железы

© Кирилл М. Ньюшко^{1,2}, Владимир М. Перепухов¹, Борис Я. Алексеев^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Аннотация

Введение. В последние годы существенно возрастает интерес к применению радикальной простатэктомии (РПЭ) в качестве одного из компонентов мультимодального подхода у больных лимфогенно-диссеминированным и метастатическим раком предстательной железы (РПЖ). В то же время недостаток крупных рандомизированных исследований не даёт возможности применения данной техники в широкой клинической практике вне рамок клинических исследований.

Цель исследования. Оценить эффективность мультимодальной терапии с применением комбинированного химио-гормонального, хирургического и лучевого лечения у больных первичным олигометастатическим гормончувствительным РПЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 48 больных с наличием первичного олигометастатического РПЖ, которые получили комбинированное лечение в рамках внутреннего протокола в одном федеральном исследовательском центре. На первом этапе всем больным проводили комбинированную лекарственную терапию доцетакселом (75 мг/м² в виде в/в инфузий каждые 3 недели на протяжении 6 курсов) и дегареликсом. Больным, у которых отмечено снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) до уровня ≤ 2 нг/мл и зарегистрирована стабилизация заболевания по данным радиологических методов обследования, проводили хирургическое лечение в объёме радикальной простатэктомии с расширенной тазовой и забрюшинной лимфаденэктомии. Лучевую терапию проводили только больным с наличием костных очагов поражения в дозе 50–70 Гр на зоны проекции костных метастазов в плане 3 этапа комбинированной мультимодальной терапии.

Результаты. При медиане наблюдения 10 месяцев биохимический рецидив заболевания верифицирован у 27 (56,3%) больных. Среднее время до роста ПСА составило $9,0 \pm 5,7$ месяцев (от 1 до 24 месяцев), медиана — 7 месяцев. 6-месячная ПСА безрецидивная выживаемость (ПСА-БРВ) составила $61,2 \pm 7,5\%$; 1-летняя ПСА-БРВ — $38,0 \pm 8,6\%$. Средняя продолжительность времени до начала проведения гормональной терапии составила $12 \pm 6,1$ месяцев (от 3 до 27 месяцев), медиана — 10 месяцев. 6-месячная выживаемость до назначения лекарственного лечения составила $72,6 \pm 6,8\%$; 12-месячная выживаемость — $40,9 \pm 8,7\%$. Около 40% больных олигометастатическим РПЖ не имели признаков прогрессирования заболевания и не получали никакой иной лекарственной терапии на протяжении 12 месяцев после завершения лечения в рамках протокола.

Закключение. Анализ результатов исследования демонстрирует удовлетворительные онкологические результаты изучаемого варианта терапии у больных с впервые выявленным олигометастатическим гормончувствительным РПЖ, а также низкую вероятность развития побочных эффектов и осложнений. Тем не менее, необходимо дальнейшее проведение более крупных и структурированных рандомизированных исследований для определения возможности применения данного терапевтического подхода в клинической практике.

Ключевые слова: неoadъювантная терапия; комбинированное лечение; мультимодальная терапия; олигометастатический рак предстательной железы; лекарственный патоморфоз; факторы прогноза; безрецидивная выживаемость

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Дизайн протокола утвержден на заседании локального этического комитета Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена (Протокол № 12 от 16 мая 2017 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Вклад авторов: Кирилл М. Ньюшко — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме исследования, обработка и анализ клинических данных, написание статьи; Владимир М. Перепухов — обзор публикаций по теме статьи; сбор клинических данных; Борис Я. Алексеев — разработка дизайна исследования; научное редактирование текста.

✉ Автор, ответственный за переписку: Кирилл Михайлович Ньюшко; e-mail: kirandja@yandex.ru

Поступила в редакцию: 01.05.2021. Принята к публикации: 12.10.2021. Опубликовано: 26.12.2021.

Для цитирования: Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Алексеев Б.Я. Результаты одноцентрового исследования по применению мультимодальной терапии при олигометастатическом раке предстательной железы. Вестник урологии. 2021;9(4):70–86. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-70-86.

Multimodal therapy for oligometastatic prostate cancer: results from a single-centre study

© Kirill M. Nyushko^{1,2}, Vladivir M. Perepukhov¹, Boris Ya. Alekseev^{1,2}

¹ National Medical Research Radiological Centre

125284, Russian Federation, Moscow, 32nd Botkinsky Dr.

² Medical Institute of Continuing Education — Moscow State University of Food Production

125080, Russia, Moscow, 11 Volokolamskoe Hwy.

Abstract

Introduction. In recent years, interest in the use of radical prostatectomy (RPE) as one of the components of a multimodal approach in patients with lymphogenous disseminated and metastatic prostate cancer (PCa) has grown significantly. At the same time, the dearth of large randomized trials does not make it possible to use this technique in wide clinical practice outside of clinical trials.

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of multimodal therapy using combined chemo-hormonal, surgical and radiation therapy in patients with primary oligometastatic hormone-sensitive PCa.

Material and methods. The study included 48 patients with primary oligometastatic prostate cancer who received combination treatment within the internal one-research-center protocol. At the first stage, all patients underwent combined drug therapy with docetaxel (75 mg/m² intravenously every 3 weeks for 6 courses) and degarelix. Patients who had a decrease in PSA level ≤ 2 ng/ml and registered stabilization of the disease according to radiological examination were treated surgically through RPE with extended pelvic and retroperitoneal lymph node dissection. Radiation therapy was performed only in patients with the presence of bone lesions at a dose of 50–70 Gy to the location of bone metastases in the stage 3 plan of combined multimodal therapy.

Results. PCa biochemical relapse was verified in 27 (56.3%) patients during the median follow-up of 10 months. The average time to PSA increase was 9.0 ± 5.7 months (from 1 to 24 months), median — 7 months, Six-month PSA relapse-free survival (PSA-RFS) was $61.2 \pm 7.5\%$; 1-year PSA-RFS — $38.0 \pm 8.6\%$. The average duration before the initiation of hormonal therapy was 12 ± 6.1 months (from 3 to 27 months), median: 10 months. Six-month survival before the drug administration was $72.6 \pm 6.8\%$; twelve-month survival: $40.9 \pm 8.7\%$. About 40% of patients with oligometastatic PCa had no signs of progression and did not receive any other drug therapy for 12 months after completion of protocol treatment.

Conclusions. Analysis of the study results demonstrates satisfactory oncological outcomes of the studied treatment option in patients with newly diagnosed oligometastatic hormone-sensitive PCa, as well as a low likelihood of side effects and complications. Nevertheless, it is necessary to continue conducting larger and more structured randomized trials to determine the possibility of applying this therapeutic approach in clinical practice.

Keywords: neoadjuvant therapy; combined treatment; multimodal therapy; oligometastatic prostate cancer; drug pathomorphosis; prognostic factors; relapse-free survival

Financing. The study had no sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest. **Ethical approval.** The protocol design was approved by the Ethics Committee of the Herzen Moscow Research Oncological Institute (Protocol No.12 dated May 16, 2017). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study.

Authors' contribution: Kirill M. Nyushko — research conception, research design development, literature review, data acquisition, data analysis, data interpretation, drafting the manuscript; Vladimir M. Perepukhov — literature review; Boris Ya. Alekseev — research design development, supervision.

✉ **Corresponding author:** Kirill M. Nyushko; e-mail: kirandja@yandex.ru

Received: 05/01/2021. **Accepted:** 10/12/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Nyushko K.M., Perepukhov V.M., Alekseev B.Ya. Multimodal therapy for oligometastatic prostate cancer: results from a single-centre study. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):70–86. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-70-86.

Ведение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространённых онкологических заболеваний во всем мире. По данным международного агентства по изучению рака РПЖ находится на четвёртом месте в мире по количеству вновь выявленных случаев злокачественных новообразований — почти 1,4 млн. (7,3%) за 2020 год с количеством смертельных исходов около 375000 [1].

Тактика лечения больных РПЖ определяется распространённостью онкологического процесса. Радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ) являются основными вариантами радикального лечения больных локализованным и местно-распространённым РПЖ. Несмотря на тот факт, что РПЭ и ЛТ являются наиболее часто применяемыми методами терапии у больных локализованным РПЖ, в последние годы возрастает интерес к проведению хирургического или лучевого лечения не только у больных местно-распространённым и лимфогенно-диссеминированным, но и метастатическим РПЖ. Появляется все больше исследований, демонстрирующих улучшение показателей выживаемости больных РПЖ с отдалёнными метастазами, которым выполняли РПЭ и лимфаденэктомию в комбинации с лекарственной терапией, по сравнению с когортой пациентов, получавших только лекарственное лечение [2]. Таким образом, изучение вопроса возможности проведения хирургического и лучевого лечения как одного из компонентов местной терапии в рамках мультимодального подхода в комбинации с лекарственной терапией у больных РПЖ с метастазами с целью улучшения показателей выживаемости больных является весьма актуальной задачей.

Цель исследования: оценить эффективность мультимодальной терапии с применением комбинированного химио-гормонального, хирургического и лучевого лечения у больных первичным олигометастатическим гормончувствительным РПЖ.

Материалы и методы

В рамках внутреннего клинического исследования, дизайн которого был утверждён локальным этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена (протокол № 12 от 16 мая 2017 года), мы провели комбинированное лечение у 48 больных с первич-

но-выявленным олигометастатическим РПЖ, не получавших до этого никакого лекарственного лечения. Всем больным, включённым в исследование, после получения результатов радиологического обследования и подписания информированного согласия, объясняли концепцию предполагаемой терапии, предлагали возможные варианты лечения с учётом установленной распространённости заболевания.

Исходное радиологическое обследование. Во всех случаях олигометастатического РПЖ выполнено обследование включающее остеосцинтиграфию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), а также компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и грудной клетки. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) не являлась обязательной. По данным обследования у всех больных определено метастатическое поражение тазовых и/или ретроперитонеальных лимфатических узлов (ЛУ) (в количестве ≤ 5 очагов), а у 21 (43,7%) больного дополнительно выявлены единичные (≤ 3) очаги метастатического поражения в осевом скелете (позвоночный столб, кости таза).

Дизайн протокола лечения. Пациентам с наличием метастатического поражения только лимфатических узлов (27 (56,3%) пациентов) проводили комбинированное лечение, включающее неоадьювантную химио-гормональную терапию (НХГТ) и последующую РПЭ с расширенной тазовой и забрюшинной лимфаденэктомией (ЛАЭ) в подгруппе больных с ответом на проведённое лекарственное лечение. Пациентам с наличием единичных метастазов в костях (21 (43,7%) пациент) в сочетании с метастатическим поражением ЛУ в рамках комбинированного лечения проводили НХГТ с последующим хирургическим лечением. Через 1–1,5 месяца после операции пациентов подвергали дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на зону локализации костных очагов в суммарной очаговой дозе 50–70 Гр (рис. 1). Предложенная методика комбинированного лечения имеет патент на изобретение — RU 2695348 C2, 23.07.2019 [3].

Неоадьювантная химио-гормональная терапия. Доцетаксел в дозе 75 мг/м² (внутривенные инфузии каждые 3 недели) в комбинации с антагонистом лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) — дегареликс (при



Рисунок 1. Дизайн протокола по комбинированной терапии у больных олигOMETASTATическим гормоночувствительным раком предстательной железы (ОСГ — остеосцинтиграфия, НАХГТ — неоадьювантная химиогормональная терапия, ЛГРГ — лютеинизирующий гормон релизинг-гормон, ЛАЭ — лимфаденэктомия)
Figure 1. Study design of the protocol for combination therapy in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer (BS — bone scan, Neo-CHT — neoadjuvant chemo-hormone therapy, LHRH — luteinizing hormone-releasing hormone, LND — lymph node dissection)

первом введении использовали стартовую дозу 240 мг с последующим применением поддерживающих доз по 80 мг) суммарно на протяжении 6 курсов.

Хирургическое лечение. Всех больных, у которых отмечен ответ на лекарственную терапию в виде снижения уровня простатспецифического антигена (ПСА) ≤ 2 нг/мл и зарегистрирована стабилизация заболевания по данным радиологических методов обследования, готовили для проведения хирургического этапа лечения. Хирургический этап лечения выполняли через 2–4 недели с момента окончания предоперационной лекарственной терапии при условии нормализации показателей крови и удовлетворительном состоянии больного после окончания лекарственного лечения. Хирургическое лечение у всех больных, включённых в анализ, проведено одним хирургом в период с 2017 по 2019 год.

Операцию начинали с выполнения нижнесрединного внебрюшинного доступа от пупка

до лобка, идентично при выполнении рутинной РПЭ. Изначально выполняли удаление предстательной железы с применением стандартной техники операции, описанной Walsh. При выполнении РПЭ отмечен ряд технических сложностей при мобилизации и удалении предстательной железы, что связано с явлениями лекарственного патоморфоза: объём предстательной железы был существенно снижен, определялся фиброз парапростатических тканей (рис. 2). Тем не менее, во всех случаях удаление предстательной железы являлось технически возможным и не сопровождалось развитием серьёзных интраоперационных осложнений. После удаления предстательной железы всем больным выполняли расширенную тазовую и ретроперитонеальную ЛАЭ до уровня почечных сосудов (рис. 3). Удалённые изменённые ЛУ отправляли отдельно с маркировкой их локализации на плановое морфологическое исследование.

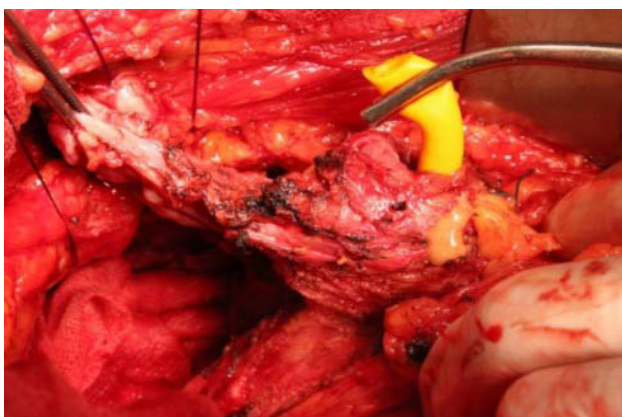


Рисунок 2. Мобилизация предстательной железы при проведении второго (хирургического) этапа комбинированного лечения больного олигометастатическим раком предстательной железы после проведенного лекарственного лечения по запатентованной методике

Figure 2. Mobilization of the prostate during the second (surgical) stage of combined treatment in a patient with oligometastatic prostate cancer after drug treatment according to a patented technique

Дистанционная лучевая терапия. Больных с наличием костных очагов по результатам первичного обследования (≤ 3 очагов в костях осевого скелета) после реабилитации и восстановления после операции готовили к проведению ДЛТ на зону костных метастазов. Для разметки и непосредственно облучения использовали любые варианты 3-D конформной лучевой терапии, включая облучение с модуляцией интенсивности пучка и стереотаксическое облучение для локаль-

ного прецизионного воздействия. С целью топометрии использовали КТ или КТ/МРТ — fusion. Для верификации позиционирования применяли метод портальной визуализации и следующий режим фракционирования дозы: широкопольное облучение в комбинации с интегрированным бустом 19,5/26,1 Гр (доза на весь объем/суммарная локальная доза) за 3 ежедневных фракции по 6,5/8,7 Гр; суммарная очаговая доза (СОД) — 60 Гр.

Мониторинг заболевания. После окончания комбинированного лечения за всеми больными осуществляли динамическое наблюдение, контролировали уровень ПСА ежемесячно, в случае выявления биохимического рецидива или клинического прогрессирования заболевания (болевого синдром) проводили комплексное радиологическое обследование. Больные не получали никакого дополнительного лекарственного лечения в период обследования до выявления признаков биохимического, клинического или радиологического прогрессирования заболевания. В случае выявления биохимического рецидива или радиологического прогрессирования болезни больным назначали гормональную терапию (ГТ). При выявлении признаков кастрационно-рефрактерного (КР) заболевания (рост ПСА > 2 нг/мл не менее чем в 2 последовательных измерениях при кастрационном уровне тестостерона (< 50 нг/дл)) определяли время до развития кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ) и в последующем проводили терапию в соответствии с установленными международными рекомендациями.

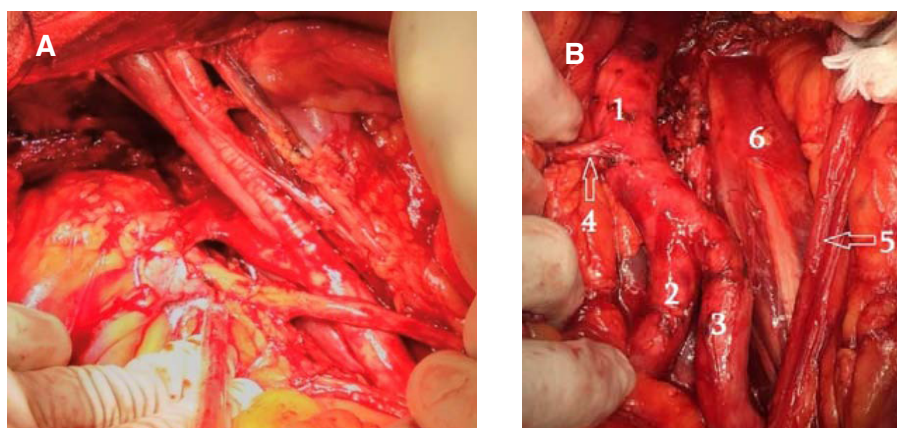


Рисунок 3. Интраоперационное поле после выполнения расширенной тазовой (А) и ретроперитонеальной (В) лимфаденэктомии: 1 — аорта, 2 — правая общая подвздошная артерия, 3 — левая общая подвздошная артерия, 4 — нижняя брыжеечная артерия, 5 — левый мочеточник, 6 — левая подвздошно-поясничная мышца

Figure 3. Intraoperative field view after performing extended pelvic lymph node dissection (A) and retroperitoneal lymph node dissection: 1 — aorta, 2 — right common iliac artery, 3 — left common iliac artery, 4 — inferior mesenteric artery, 5 — left ureter, 6 — left iliac-lumbar muscle

Методы статистического анализа. Для описания исследуемых параметров использовали минимальные и максимальные значения признака, среднее значение, стандартное отклонение среднего, при распределении, отличающемся от нормального, — медиану и интерквартильный размах (25% процентиль и 75% процентиль) признака, 95% доверительный интервал (ДИ). При сравнении независимых групп использовали непараметрические методы: для сравнения количественных признаков — метод U Манна-Уитни (для двух групп) и ANOVA Краскела-Уоллиса, для сравнения качественных признаков — метод χ^2 Пирсона, а также таблицы 2x2. Для оценки взаимосвязи двух признаков проводили корреляционный анализ по Спирмену или строили таблицы сопряженности (метод χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера). Выживаемость больных оценивали методом Каплана-Мейера, для оценки влияния ряда признаков на показатели выживаемости использовали регрессионный анализ по Коксу. Статистически достоверными различиями считались различия с уровнем статистической значимости $p < 0,05$. Для обработки данных и применения методов статистического анализа применяли программную среду Statistica 10,0.

Результаты

Средний возраст больных на момент установления диагноза составил $62,0 \pm 6,4$ года (от 43 до 73 лет), медиана — 62 года. Средний уровень стартового ПСА у больных на момент установления диагноза и до проведения лекарственного лечения — $84,7 \pm 132,9$ нг/мл (от 3,5 до 810 нг/мл), медиана — 36,5 нг/мл. Средний процент позитивных биоптатов составил $80,6 \pm 20,1\%$ (33,3–100%), медиана — 83%. Средний объем ПЖ до начала терапии на момент установления диагноза составил $49,7 \pm 14,2$ см³ (27–102 см³), медиана — 46 см³. Дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам биопсии 6 (3 + 3) баллов отмечена у 1 (2,1%) больного, сумма Глисона 7 (3 + 4) — у 14 (29,2%) больных, дифференцировка опухоли по шкале Глисона 7 (4 + 3) по результатам биопсии верифицирована у 4 (8,3%) пациентов, сумма Глисона 8–10 обнаружена у 29 (60,4%) больных. Изолированное поражение только тазовых ЛУ (≤ 5 метастазов) обнаружено у 5 (10,5%) больных, тазовых и ретроперитонеальных ЛУ (≤ 5 очагов) верифицировано у 22 (45,8%) больных, костные очаги (≤ 3) с сочетанным поражением тазовых

и забрюшинных ЛУ (общим количеством ≤ 5 очагов) определялись по данным радиологического обследования у 21 (43,7%) пациента.

У всех больных проведено по 6 курсов НХГТ (доцетаксел в комбинации с дегареликсом). Переносимость терапии в целом была удовлетворительной, никаких проявлений токсичности не отмечено у 21 (43,9%) больного. Гастроинтестинальная токсичность наблюдалась у 7 (14,6%) больных, нейтропенические осложнения имели местно у 23 (47,9%) пациентов. При этом у 3 (6,2%) пациентов отмечено сочетание данных осложнений. Таким образом, побочные эффекты химиотерапии наблюдались в общей сложности у 27 (56,1%) больных.

Через 6 месяцев после НХГТ средний уровень ПСА у 48 больных составил $1,07 \pm 0,74$ нг/мл (от 0,03 до 2 нг/мл), медиана — 1,03 нг/мл. Снижение уровня ПСА ≤ 1 нг/мл отмечено у 23 (47,9%) больных. У 25 (52,1%) больных снижение уровня ПСА достигало диапазона от 1 до 2 нг/мл. Снижение уровня ПСА $\leq 0,2$ нг/мл после проведения 6 курсов неoadъювантной комбинированной ХГТ зарегистрировано у 9 (18,8%) пациентов (рис. 4). Также на фоне лекарственной терапии у больных наблюдалось уменьшение объема предстательной железы. Так, сокращение объема предстательной железы $\geq 50\%$ от исходных значений отмечено у 17 (35,4%) больных.

Средняя продолжительность операции после НХГТ составила $182,2 \pm 42,3$ минуты, медиана: 175 минут. Объем кровопотери: в среднем — 450 мл, медиана — 300 мл. Степени интра- и послеоперационных осложнений представлены в таблице 1. Серьезное осложнение, потребовавшее проведения повторных операций и пребывания больного в реанимации, отмечено только у 1 (2,1%) больного. Осложнений, приведших к инвалидизации или смерти больных, не отмечено.

Явления лекарственного патоморфоза, явившиеся следствием предоперационного лекарственного лечения, по результатам планового морфологического исследования наблюдались у всех больных, получивших НХГТ до операции. Слабый лекарственный патоморфоз 1–2 степени отмечен у 26 (54,2%) больных, выраженный лекарственный патоморфоз 3–4 степени — у 22 (45,8%) пациентов. Среднее количество удаленных ЛУ при проведении расширенной тазовой и забрюшинной ЛАЭ составило 42 ± 13 ЛУ

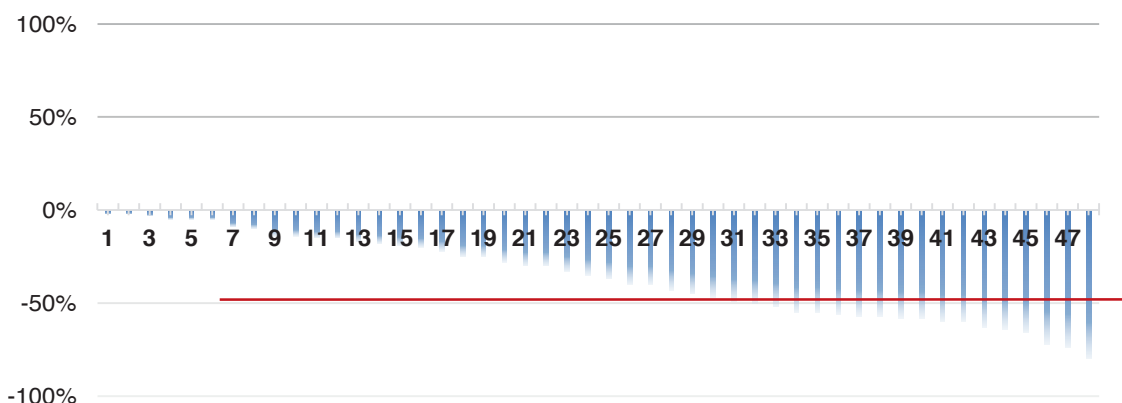


Рисунок 4. Снижение уровня ПСА в процентном отношении от первоначальных значений после проведения 6 курсов неoadъювантной химио-гормональной терапии

Figure 4. Decrease in PSA as a percentage of initial values after 6 courses of neoadjuvant chemo-hormone therapy

(от 20 до 65), медиана — 43. Среднее количество выявленных метастазов — 9 ± 8 ЛУ (от 1 до 42), медиана — 6. Количество больных с наличием сочетанного метастатического поражения тазовых и ретроперитонеальных ЛУ увеличилось в 2 раза по сравнению с предоперационными данными. Изолированного поражения только забрюшинных ЛУ не отмечено ни у одного больного. Таким образом, результаты планового морфологического исследования свидетельствуют о большем объеме поражения ЛУ у данного контингента больных по сравнению с результатами предоперационного обследования.

Все больные, получившие комбинированное лечение в рамках данного протокола, оставлены под наблюдение без применения дополнительных методов лекарственной терапии до выявления признаков прогрессирования заболевания. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила $12,4 \pm 7,7$ месяцев (от 1 до 30 месяцев), медиана — 10 месяцев. В течение медианы периода наблюдения биохимический рецидив верифицирован у 27 (56,3%) больных. В подгруппе больных с реализовавшимся биохимическим рецидивом среднее время до роста ПСА составило $9,0 \pm 5,7$ месяцев (от 1 до 24 месяцев), медиана — 7 месяцев, 6-месячная ПСА безрецидивная выживаемость (ПСА-БРВ) составила $61,2 \pm 7,5\%$; 1-летняя ПСА-БРВ — $38,0 \pm 8,6\%$. Средняя продолжительность времени до начала проведения ГТ составила $12 \pm 6,1$ месяцев (от 3 до 27 месяцев), медиана — 10 месяцев. 6-месячная выживаемость до назначения лекарственного лечения составила $72,6 \pm 6,8\%$; 12-месячная выжи-

ваемость — $40,9 \pm 8,7\%$. Около 40% больных олигометастатическим РПЖ не имели признаков прогрессирования заболевания и не получали никакой иной лекарственной терапии на протяжении 12 месяцев после завершения лечения в рамках протокола. За медиану периода наблюдения в 10 месяцев КРРПЖ зарегистрирован только у 4 (8,3%) больных. 12-месячная выживаемость без признаков КРРПЖ составила $88,6 \pm 6,3\%$. За указанный период наблюдения умер один пациент по причине, не связанной с прогрес-

Таблица 1. Структура осложнений по классификации Clavien-Dindo

Table 1. Complications according to the Clavien-Dindo classification

Степень тяжести Severity	n	%
I	8	16,7
I	15	31,3
IIIa	5	10,4
IIIb	0	0
IVa	1	2,1
IVb	0	0
V	0	0
Всего Total	22	45,9

ORIGINAL ARTICLES

сированием основного заболевания (инфаркт миокарда). Таким образом, 1-летняя ОСВ составила 100%, ОВ за 19 месяцев наблюдения — $92,9 \pm 6,9\%$.

Наиболее значимые факторы прогноза, ассоциированные с биохимическим рециди-

вом, проанализированы с использованием однофакторного регрессионного анализа по Коксу и представлены в таблице 2, а также на рисунках 5–11.

Наличие ответа в виде снижения уровня ПСА после окончания предоперационного

Таблица 2. Факторы прогноза ПСА-безрецидивной (биохимической безрецидивной) выживаемости

Table 2. Prognostic factors of PSA relapse-free survival

Фактор Factor	β	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	p
Возраст (≤ 60 лет vs > 60 лет) Age (≤ 60 years vs > 60 years)	-0,224	0,67	0,35–1,04	0,009
Сумма Глисона ≤ 7 (3 + 4) vs ≥ 7 (4 + 3) Gleason grade ≤ 7 (3 + 4) vs ≥ 7 (4 + 3)	0,291	2,1	1,24–5,15	0,004
Процент позитивных биоптатов ($\leq 50\%$ vs $> 50\%$) Percentage of positive biopsy cores ($\leq 50\%$ vs $> 50\%$)	0,231	1,45	0,96–3,12	0,03
Сокращение объёма простаты после ХГТ ($< 50\%$ vs $\geq 50\%$) Reduction of the prostate volume after CHT ($< 50\%$ vs $\geq 50\%$)	-0,211	0,84	0,46–1,12	0,02
Лекарственный патоморфоз (слабый/выраженный) Drug pathomorphosis (mild/severe)	-0,271	0,52	0,22–0,96	0,005
Число удаленных ЛУ при РПЭ (< 30 vs ≥ 30) The number of removed LN during RPE (< 30 vs ≥ 30)	-0,188	0,86	0,52–1,15	0,04
Наличие экстракапсулярной экстензии капсулы ЛУ (нет/да) Presence of extracapsular extension of the LN capsule (no/yes)	0,582	7,12	4,36–9,32	0,000
Плотность метастазов ($\leq 15\%$ vs $> 15\%$) Metastasis density ($\leq 15\%$ vs $> 15\%$)	0,596	8,21	4,15–12,46	0,01
ПСА через месяц после операции ($\leq 0,1$ нг/мл vs $> 0,1$ нг/мл) PSA level 1 month after surgery (≤ 0.1 ng/ml vs > 0.1 ng/ml)	-0,235	0,52	0,32–0,99	0,04

Примечания: 1) β — коэффициент регрессии; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. 2) ЛУ — лимфатический узел; РПЭ — радикальная простатэктомия; ХГТ — химио-гормональная терапия.

Notes: 1) β — regression coefficient; OR — odds ratio; CI — confidence interval. 2) LN — lymph node; RP — radical prostatectomy; HCT — chemo-hormonal therapy.

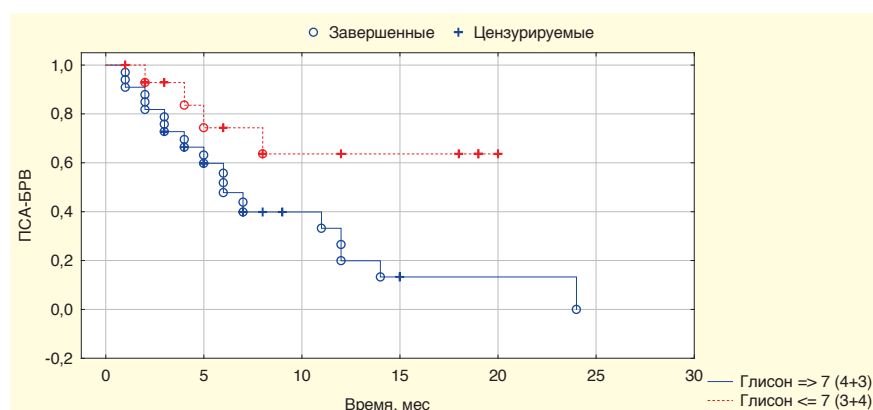


Рисунок 5.

Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от дифференцировки опухоли по данным биопсии

Figure 5. Biochemical relapse-free survival depending on tumor differentiation according to biopsy data

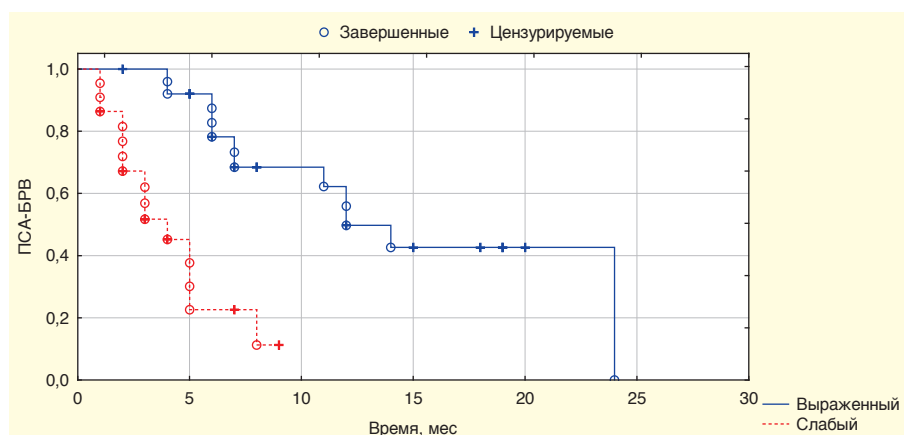


Рисунок 6. Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от выраженности лекарственного патоморфоза

Figure 6. Biochemical relapse-free survival depending on the severity of drug pathomorphosis

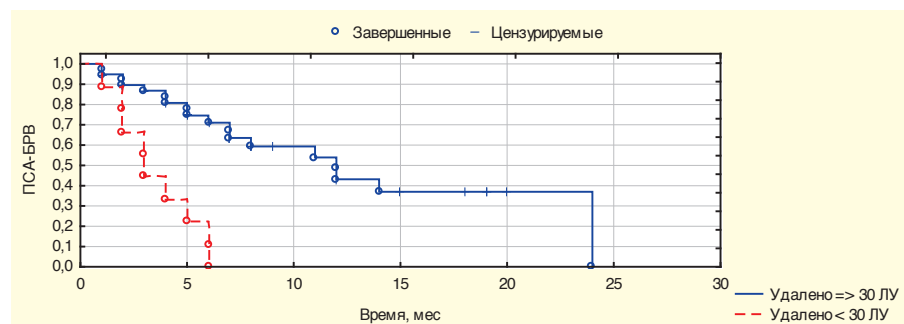


Рисунок 7. Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от количества удалённых лимфатических узлов

Figure 7. Biochemical relapse-free survival depending on the number of removed lymph nodes

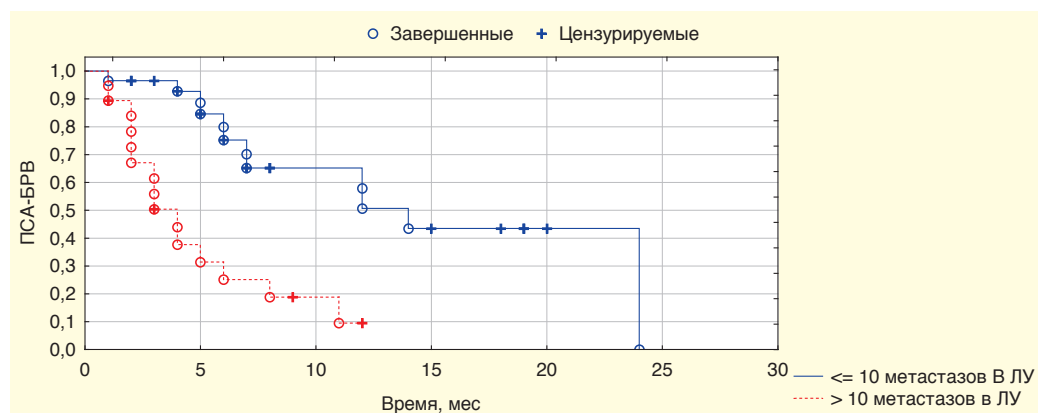


Рисунок 8. Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от количества метастазов в лимфатических узлах

Figure 8. Biochemical relapse-free survival depending on the number of lymph node metastases

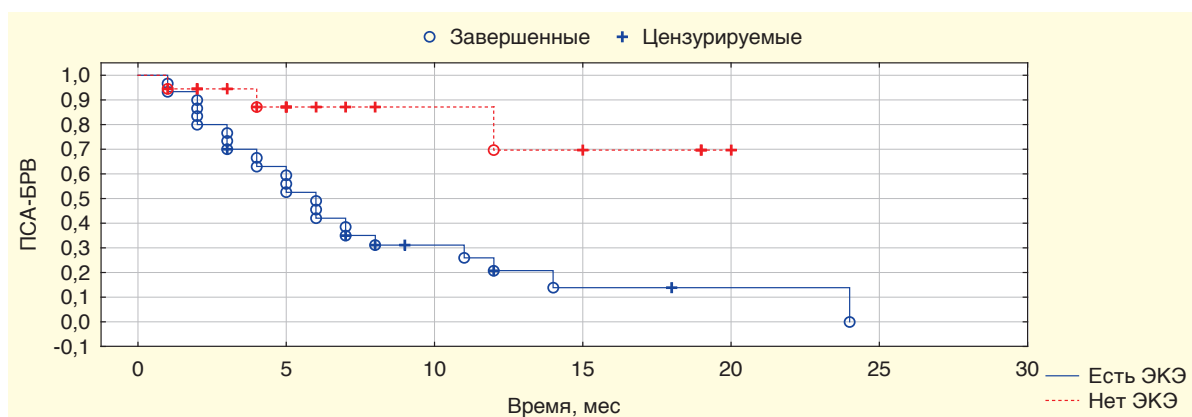


Рисунок 9. Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия опухолевой экстракапсулярной экстензии капсулы метастатического лимфатического узла
Figure 9. Biochemical relapse-free survival depending on the presence of tumor extracapsular extension of the metastatic lymph node



Рисунок 10. Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от уровня ПСА через 1 месяц после операции
Figure 10. Biochemical relapse-free survival depending on the PSA level in a month after surgery

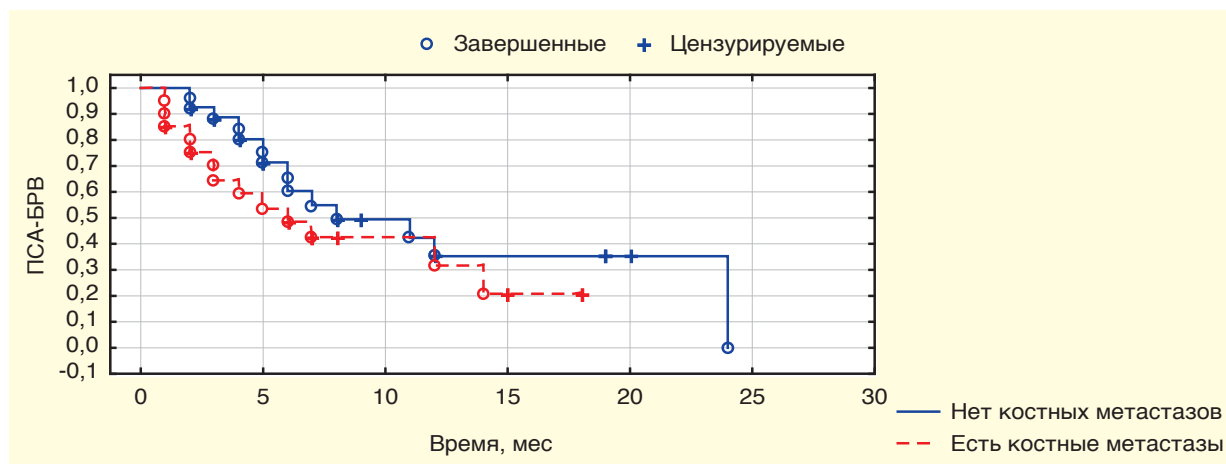


Рисунок 11. Биохимическая безрецидивная выживаемость у больных, стратифицированных с учётом наличия костных очагов
Figure 11. Biochemical relapse-free survival in patients stratified according to presence/absence of bone lesions

лекарственного лечения коррелировало с вероятностью достижения полного ответа по уровню ПСА $\leq 0,1$ нг/мл через месяц после операции. Так, у 23 (47,9%) больных с зарегистрированным снижением маркера до уровня < 1 нг/мл после предоперационной лекарственной терапии полный ответ по ПСА $\leq 0,1$ нг/мл через месяц после второго этапа лечения отмечен у всех 23 (47,9%) пациентов; в то время как в подгруппе 25 (52,1%) больных с уровнем ПСА 1–2 нг/мл после лекарственного лечения, снижение маркера до уровня $\leq 0,1$ нг/мл после операции зарегистрировано только у 4 (8,3%) пациентов ($p = 0,0015$). ПСА-БРВ у больных с наличием костных очагов статистически значимо не различалась ($p = 0,26$) с показателями выживаемости больных, имеющих только лимфогенные очаги поражения (рис. 10). Возможно, факт отсутствия различий показателей ПСА-БРВ может быть связан с применяемой в данной когорте больных ДЛТ, которая имела определённый терапевтический абскопальный эффект. Тем не менее, данный факт требует дополнительного изучения.

По данным многофакторного анализа Кокса статистически значимое прогностическое влияние на показатели ПСА-БРВ имели только 2 фактора, а именно степень выраженности лекарственного патоморфоза (ОР = 0,13, 95% ДИ: 0,04–0,49; $p = 0,002$) и уровень ПСА через месяц после проведённого хирургического лечения (ОР = 0,12, 95% ДИ: 0,02–0,51; $p = 0,004$).

Обсуждение

Полученные в нашем экспериментальном исследовании данные могут свидетельствовать об интригующих и обнадеживающих результатах применения мультимодальной терапии с комбинированным использованием лекарственного, хирургического и лучевого лечения в популяции тщательно отобранных пациентов с наличием гормон-чувствительного метастатического РПЖ с малым объёмом метастатического поражения. Следует отметить, что метастатический РПЖ является чрезвычайно гетерогенным заболеванием, при этом одним из наиболее важных прогностических факторов является число метастазов и распространённость онкологического процесса, или так называемый объём метастатического поражения. В настоящее время отсутствуют чёткие критерии стратификации больных на когорты «малого» и «большого»

объёмов метастатического поражения у больных с впервые выявленным метастатическим гормон-чувствительным РПЖ с учётом количества метастазов и их локализации. Тем не менее, согласно результатам крупных рандомизированных исследований, в которых использовалась данная стратификация, разработанная исключительно тривиальным методом, наиболее признанной является следующая характеристика «большого» объёма метастатического поражения: наличие висцеральных метастазов и/или наличие ≥ 4 очагов в костях при локализации, по крайней мере, одного из костных очагов поражения вне зоны осевого скелета (осевой скелет — кости таза и позвоночник) [4]. Использование данной подгрупповой стратификации по результатам многочисленных рандомизированных исследований продемонстрировало, что когорта больных с наличием большого объёма поражения и множественных метастазов имеет наибольшее преимущество выживаемости от назначения комбинированного лекарственного лечения с включением в стандартную схему ГТ химиотерапии с применением доцетаксела или новых ингибиторов андрогенного сигнала [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Таким образом, можно с высокой долей вероятности предположить, что подгруппа больных олигометастатическим РПЖ и группа пациентов с «большим» объёмом поражения являются крайне разнородными с учётом биологических характеристик опухоли, что находит отражение в различных особенностях клинического течения болезни в данных когортах больных. Так, в исследовании Y.A. Lussier et al. [11] изучались различные образцы резецированных метастазов у больных с ограниченным метастатическим заболеванием, при этом авторы определяли различные паттерны экспрессии микроРНК у пациентов с низкой и высокой метастатической активностью. Авторы определили возможность прогнозирования метастатического заболевания с помощью определения фенотипов очагов для каждой подгруппы. Результаты данного исследования отражают гипотезу, что наличие или развитие олигометастазов РПЖ является отдельной нозологической единицей с различными биологическими механизмами, которые отличаются от диссеминированного процесса. Современные диагностические и терапевтические возможности формируют принципиально новые подходы к лечению больных олигометастатическим РПЖ, которые могут

привести к изменению тактики системной терапии и формированию новой стратегии, комбинированной мультимодальной терапии у данных пациентов.

Рядом исследований уже проведена оценка эффективности новых комбинированных методов терапии с использованием локального лечения у больных олигометастатическим РПЖ как в ретроспективном, так и проспективном вариантах дизайна проведённых работ. Так, в двух крупных рандомизированных исследованиях, результаты которых опубликованы в 2019 году, оценили эффективность ДЛТ, применяемой в радикальных дозах на зону предстательной железы у больных олигометастатическим РПЖ. Полученные результаты продемонстрировали значимое увеличение выживаемости больных при применении комбинированного мультимодального подхода, позволив таким образом существенно пересмотреть существующие до этого рекомендации по терапии больных с впервые выявленным метастатическим РПЖ с наличием «малого» объёма метастатического поражения [12, 13].

Кроме того, существуют исследования, рассматривающие возможность применения хирургического лечения в рамках одного из этапов мультимодальной комбинированной терапии у больных РПЖ с наличием клинически определяемых лимфогенных метастазов. Так, A. Zurita et al. [14] провели исследование II фазы, включившее 26 больных РПЖ с метастазами в регионарных лимфоузлах, выявленных по данным инструментальных методов обследования до операции (ЛУ в полости таза > 2 см в диаметре), или очень высоким риском лимфогенного прогрессирования (Глисон ≥ 8 и ПСА ≥ 25 нг/мл, сТ3 и Глисон ≥ 7 , или сТ4). Всем пациентам проводили неоадьювантное химио-гормональное лечение в течение 12 месяцев (доцетаксел и аналог ЛГРГ $\pm$ бикалутамид). В случае снижения уровня ПСА < 1 нг/мл, пациентам предлагали хирургическое лечение: РПЭ с расширенной ЛАЭ. Позитивный хирургический край резекции верифицирован в 8% случаев, метастазы в лимфоузлах выявлены у 46% пациентов. У 13 (50%) больных достигнута полная ремиссия (уровень ПСА < 0,2 нг/мл без адьювантной терапии) после проведённого комбинированного лечения. Медиана времени до прогрессирования в этой группе составила 27 месяцев, а у 6 пациентов ремиссия достигнута в течение 52,9 месяцев. За медиану

периода наблюдения 61 месяцев от прогрессирования РПЖ умерло 9 больных. Авторы заключили, что проведение максимальной циторедукции после неоадьювантной ХГТ и удаление опухолевых очагов, резистентных к лекарственной терапии может отсрочить назначение системного лечения у больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Однако, как считают авторы, для разработки конкретных рекомендаций по применению данного комбинированного метода терапии в широкой клинической практике необходимо проведение крупных рандомизированных исследований [14]. Полученные данными авторами результаты вполне согласуются с полученными в нашем исследовании данными при анализе эффективности проведённой терапии у значительно большего количества больных.

Исследования по оценке эффективности применения комбинированного мультимодального подхода с применением хирургического метода лечения у больных олигометастатическим РПЖ в настоящее время продолжают. Основными недостатками данных работ является ретроспективный характер, короткий период наблюдений и относительно небольшое число больных, включённых в анализ. На сегодняшний день работа с наиболее длительным периодом наблюдения, оценившая эффективность хирургического лечения в подгруппе больных с впервые выявленным гормон-чувствительным олигометастатическим РПЖ, была опубликована в 2017 году и включила только 11 больных [15]. Несмотря на длительный период наблюдения, в исследовании продемонстрированы высокая частота развития интраоперационных осложнений и необходимость проведения адьювантного лечения в данной когорте больных. В исследование включены больные с наличием ≤ 5 метастатических очагов в костях, а также наличием метастатического поражения ЛУ, расположенных в полости таза и/или ретроперитонеально. Медиана возраста больных составила 72 года, минимальный период наблюдения при оценке выживаемости — 5 лет. Медиана периода наблюдения составила 63 месяца. Медиана длительности операции, кровопотери и пребывания в стационаре составили 170 мин, 750 мл и 13 дней, соответственно. У 2 (18%) больных в послеоперационном периоде отмечены осложнения ≥ 3 степени, проведение гемотрансфузии потребовалось

8 (73%) больным. По результатам планового морфологического исследования метастазы в ЛУ подтверждены у 10 (91%) больных, позитивный хирургический край верифицирован у 8 (73%) пациентов. В итоге адъювантная ГТ после РПЭ назначена 10 (91%) больным. Тем не менее, отдалённые результаты оказались оптимистичными. 7-летняя выживаемость без признаков клинического прогрессирования составила 45%, опухолево-специфическая смертность — 18%. В одном из наиболее крупных исследований, включившем 113 больных метастатическим РПЖ с наличием единичных метастазов в костях и опубликованном A. Heidenreich et al. с соавторами в 2018 году, продемонстрировано, что так называемая циторедуктивная РПЭ, применяемая в когорте больных олигометастатическим РПЖ в качестве одного из компонентов мультимодальной терапии, является высокоэффективным методом локального воздействия, позволяющем существенно улучшить местный контроль над заболеванием и отдалённые результаты лечения [16]. В этом исследовании средняя продолжительность периода наблюдения за больными составила 53,6 месяца (от 13 до 96 месяцев, медиана 45,7 месяцев). Все больные до РПЭ получали неоадъювантную ГТ аналогами ЛГРГ на протяжении 3–6 месяцев. Показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 87,6% и 79,6% соответственно, среднее время до развития КРРПЖ — 72,3 месяца. В исследовании также проведён корреляционный анализ влияния различных прогностических факторов на показатели выживаемости больных. Установлено, что уровень ПСА < 1 нг/мл до операции по окончании неоадъювантной ГТ явился наиболее значимым фактором прогноза ПСА-БРВ ($p < 0,0004$). По результатам планового морфологического исследования применение только ГТ в качестве неоадъювантной опции лекарственного воздействия не приводило к выраженному лекарственному патоморфозу: живая опухолевая ткань с явлениями слабого лекарственного патоморфоза обнаружена у всех больных, перенесших данный вариант терапии. У 16 (14,2%) больных верифицирована стадия pT4a, у 21 (18,6%) — стадия pT2a–c, и у 76 (67,3%) больных — стадия pT3a/b. Метастазы в ЛУ подтверждены у 61,6% больных, ПХК — у 36,8%. У 11 (9,7%) больных отмечены осложнения IIIa–b по классификации Clavien-Dindo. Частота недержания мочи была низкой и характеризовалась следующими показате-

лями: недержания мочи не отмечено у 68,1% больных, лёгкая степень недержания мочи (1–2 прокладки в день) отмечена у 17,7% больных, тяжёлая степень недержания (> 2 прокладок в день) — у 14,1% больных. Авторы делают вывод о высокой эффективности данного метода у хорошо отобранных пациентов, у которых отмечен выраженный ответ (снижение уровня ПСА < 1 нг/мл) на неоадъювантную терапию до операции и целесообразности проведения дальнейших клинических исследований в данном направлении.

В сентябре 2017 года стартовало крупное рандомизированное исследование, поставившее целью оценить результаты мультимодальной терапии у больных олигометастатическим РПЖ и сравнить эти данные с применением только лекарственного лечения. Дизайн исследования окончательно утверждён в 2019 году, проведение данного исследования одобрено этическим комитетом FDA. В исследование предполагается включить не менее 84 больных для достижения статистически значимого уровня достоверности анализируемых результатов. Предполагается включить больных метастатическим РПЖ стадии M1a/b с 1–5 очагами метастатического поражения по результатам инициального радиологического обследования, которых предполагается рандомизировать в три группы: группу хирургического лечения (РПЭ + тазовая ЛАЭ) в комбинации с неоадъювантной ГТ и последующей послеоперационной ЛТ на зоны лимфооттока при наличии подтверждённых по результатам планового морфологического исследования метастазов в ЛУ; подгруппу стереотаксической ДЛТ с облучением простаты и всех очагов метастатического поражения в комбинации с ГТ; а также в когорту больных, которые будут получать только лекарственное лечение (комбинация ГТ с абиратероном или апалутамидом). Основная цель — оценка общей и опухолево-специфической выживаемости. Предварительные результаты данного исследования ожидаются в 2021 году [17].

В систематическом литературном обзоре, опубликованном в 2019 году R. Mathieu et al. [18], подчёркивается, что, несмотря на возрастающий интерес к проблеме местного лечения больных олигометастатическим РПЖ, до сих пор нет чётких критериев для стратификации данной подгруппы больных. Разные авторы используют различные классификации данной когорты пациентов, нет чётко

регламентированных критериев трактовки количества метастазов, их локализации, методов диагностики, которые должны быть применены при оценке распространённости заболевания, дифференцировки и агрессивности опухоли, а также других параметров, которые могут существенно влиять на исходы проводимой мультимодальной терапии. В то же время исследования демонстрируют разносторонние и противоречивые результаты. В то время как большинство ретроспективных работ свидетельствуют об увеличении показателей выживаемости больных, получивших хирургическое лечение в качестве одного из компонентов мультимодальной терапии (по данным метаанализа 55% в группе комбинированной терапии с применением хирургического подхода против 21% в группе только лекарственного лечения, $p < 0,001$), проспективные исследования зачастую не демонстрируют схожие результаты. Кроме того, по данным метаанализа хирургическое лечение, проводимое у данного контингента больных, позволяет существенно снизить риск развития местных осложнений (нарушение мочеиспускания, задержка мочи, ректальные кровотечения и пр.) по сравнению с когортой больных, получавших только системную лекарственную терапию ($< 10\%$ против 25–30% соответственно, $p < 0,001$). В анализе также представлены результаты двух рандомизированных исследований STAMPEDE и HORRAD, продемонстрировавших статистически значимое увеличение показателей ОВ у больных олигометастатическим РПЖ, получавших лучевую терапию в дополнение к стандартной лекарственной терапии, по сравнению с контрольной группой пациентов (ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,52–0,90; $p = 0,007$). Данные других литературных обзоров также подтверждают тот факт, что циторедуктивная РПЭ является относительно безопасным методом местного лечения у больных олигометастатическим РПЖ с минимальными побочными эффектами данного метода терапии при применении в качестве компонента мультимодального подхода при проведении терапии в специализированных онкологических центрах. Кроме того, данный метод терапии обладает высокой эффективностью в отношении снижения риска развития местных симптомов прогрессирования заболевания, позволяет увеличить время до развития симптомов заболевания и появления отдалённых метастазов, а по результатам ряда исследований

статистически — значимо увеличить общую продолжительность жизни больных [12, 13, 19].

Таким образом, на сегодняшний день олигометастатический РПЖ остаётся недостаточно изученной болезнью. Внедрение новых методов визуализации, таких как МРТ всего тела и ПЭТ-КТ с ПСМА или холином приводит к значительному увеличению популяции больных с впервые установленным диагнозом олигометастатического РПЖ. Данные доступных исследований свидетельствуют о преимуществе циторедуктивной простатэктомии с целью снижения риска развития местных осложнений болезни, хотя её влияние на выживаемость остаётся неизвестным. Лучевая терапия может быть более эффективна по сравнению с применением только лекарственного лечения для пациентов с наличием небольшого количества метастазов, тем не менее, рандомизированных исследований, поставивших целью сравнение эффективности хирургического и лучевого исследования в данной когорте больных, не проводилось [12, 13, 20]. Всё это диктует острую необходимость систематизации накопленных знаний и их обобщения. Полученные нами в ходе проведённого проспективного исследования данные могут свидетельствовать о потенциально высокой эффективности мультимодальной терапии с применением методик местного лечения (хирургического и лучевого) в комбинации со стандартным терапевтическим лекарственным подходом у отобранной популяции больных метастатическим гормон-чувствительным РПЖ с малым объёмом метастатического поражения. Тем не менее, для внедрения данной методики в широкую клиническую практику необходимо получение результатов крупных рандомизированных исследований.

Заключение

Проведённое нами исследование демонстрирует удовлетворительные онкологические результаты изучаемого варианта терапии у больных с впервые выявленным олигометастатическим гормончувствительным РПЖ, а также низкие уровни развития побочных эффектов и осложнений. Тем не менее, необходимо дальнейшее проведение более крупных и структурированных рандомизированных исследований для определения возможности применения данного терапевтического подхода в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014;65(6):1058–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012.
- 3 Патент РФ на изобретение № 2695348 C2/23.07.2019. Бюл. № 21. Устинова Т.В., Болотина Л.В., Ньюшко К.М., Пайчадзе А.А., Крашенинников А.А., Хмелевский Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я. Способ лечения больных с наличием метастазов в лимфатических узлах и олигометастазов в костях скелета при раке предстательной железы. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_39272235_84874246.PDF Ссылка активна на 13.11.2021.
- 4 Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, Verbeke S, Villeirs G, De Man K, Rottey S, Decaestecker K, Lumen N. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol.* 2018;36(4):158.e13–158.e20. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.12.009.
- 5 Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080–1087. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- 6 Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev BY, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen LF, Stenzl A. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(7_suppl):687–687. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.687.
- 7 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhong AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.
- 8 Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014;65(6):1058–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012.
- 3 Патент RF на изобретение № 2695348 C2/23.07.2019. Бюл. № 21. Устинова Т.В., Болотина Л.В., Ньюшко К.М., Пайчадзе А.А., Крашенинников А.А., Хмелевский Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я. Способ лечения больных с наличием метастазов в лимфатических узлах и олигометастазов в костях скелета при раке предстательной железы. (In Russ.). Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_39272235_84874246.PDF Accessed November 13, 2021.
- 4 Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, Verbeke S, Villeirs G, De Man K, Rottey S, Decaestecker K, Lumen N. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol.* 2018;36(4):158.e13–158.e20. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.12.009.
- 5 Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080–1087. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- 6 Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev BY, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen LF, Stenzl A. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(7_suppl):687–687. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.687.
- 7 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhong AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.
- 8 Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.

- 9 Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillesen S, Malik ZI, Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, Millman R, Matheson D, Amos C, Gilson C, Birtle A, Brock S, Capaldi L, Chakraborti P, Choudhury A, Evans L, Ford D, Gale J, Gibbs S, Gilbert DC, Hughes R, McLaren D, Lester JF, Nikapota A, O'Sullivan J, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Rudman SM, Shaffer R, Sheehan D, Simms M, Srihari N, Strebel R, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Varughese M, Wagstaff J, Parmar MKB, James ND; STAMPEDE Investigators. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1235–1248. DOI: 10.1093/annonc/mdy072.
- 10 Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, Boorjian SA, Kulkarni GS, Karnes RJ, Satkunasivam R. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(6):834–844. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.002.
- 11 Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, Corbin K, Li H, Ganai S, Khan SA, Gnerlich JL, Darga TE, Fan H, Karpenko O, Paty PB, Posner MC, Chmura SJ, Hellman S, Ferguson MK, Weichselbaum RR. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis (es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One.* 2012;7(12): e50141. DOI: 10.1371/journal.pone.0050141. Erratum in: *PLoS One.* 2013;8(6). DOI: 10.1371/annotation/2489ae5e-3650-4897-8df6-3e974ca585c4.
- 12 Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, Delaere KPJ, Moorselaar RJAV, Verhaagen PCMS, van Andel G. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3):410–418. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.
- 13 Choudhury A, Chen RC, Henry A, Mistry H, Mitin T, Pinkawa M, Spratt DE. STAMPEDE: Is Radiation Therapy to the Primary a New Standard of Care in Men with Metastatic Prostate Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):33–35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.040.
- 14 Zurita AJ, Pisters LL, Wang X, Troncoso P, Dieringer P, Ward JF, Davis JW, Pettaway CA, Logothetis CJ, Pagliaro LC. Integrating chemohormonal therapy and surgery in known or suspected lymph node metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(3):276–80. DOI: 10.1038/pcan.2015.23.
- 15 Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Bandini M, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *Eur Urol.* 2017;72(2):289–292. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.
- 16 Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, Suardi N, Montorsi F, Shariat S, Grubmüller B, Gandaglia G, Briganti A, Karnes RJ. Cyto-reductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):46–53. DOI: 10.1016/j.euo.2018.03.002.
- 9 Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillesen S, Malik ZI, Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, Millman R, Matheson D, Amos C, Gilson C, Birtle A, Brock S, Capaldi L, Chakraborti P, Choudhury A, Evans L, Ford D, Gale J, Gibbs S, Gilbert DC, Hughes R, McLaren D, Lester JF, Nikapota A, O'Sullivan J, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Rudman SM, Shaffer R, Sheehan D, Simms M, Srihari N, Strebel R, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Varughese M, Wagstaff J, Parmar MKB, James ND; STAMPEDE Investigators. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1235–1248. DOI: 10.1093/annonc/mdy072.
- 10 Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, Boorjian SA, Kulkarni GS, Karnes RJ, Satkunasivam R. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(6):834–844. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.002.
- 11 Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, Corbin K, Li H, Ganai S, Khan SA, Gnerlich JL, Darga TE, Fan H, Karpenko O, Paty PB, Posner MC, Chmura SJ, Hellman S, Ferguson MK, Weichselbaum RR. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis (es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One.* 2012;7(12): e50141. DOI: 10.1371/journal.pone.0050141. Erratum in: *PLoS One.* 2013;8(6). DOI: 10.1371/annotation/2489ae5e-3650-4897-8df6-3e974ca585c4.
- 12 Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, Delaere KPJ, Moorselaar RJAV, Verhaagen PCMS, van Andel G. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3):410–418. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.
- 13 Choudhury A, Chen RC, Henry A, Mistry H, Mitin T, Pinkawa M, Spratt DE. STAMPEDE: Is Radiation Therapy to the Primary a New Standard of Care in Men with Metastatic Prostate Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):33–35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.040.
- 14 Zurita AJ, Pisters LL, Wang X, Troncoso P, Dieringer P, Ward JF, Davis JW, Pettaway CA, Logothetis CJ, Pagliaro LC. Integrating chemohormonal therapy and surgery in known or suspected lymph node metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(3):276–80. DOI: 10.1038/pcan.2015.23.
- 15 Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Bandini M, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *Eur Urol.* 2017;72(2):289–292. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.
- 16 Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, Suardi N, Montorsi F, Shariat S, Grubmüller B, Gandaglia G, Briganti A, Karnes RJ. Cyto-reductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):46–53. DOI: 10.1016/j.euo.2018.03.002.

- 17 Parikh NR, Huiza C, Patel JS, Tsai S, Kalpage N, Thein M, Pitcher S, Lee SP, Inouye WS, Jordan ML, Sanati H, Jafari L, Bennett CJ, Gin GE, Kishan AU, Reiter RE, Lewis M, Sadeghi A, Aronson WJ, Garraway IP, Rettig MB, Nickols NG. Systemic and tumor-directed therapy for oligometastatic prostate cancer: study protocol for a phase II trial for veterans with de novo oligometastatic disease. *BMC Cancer*. 2019;19(1):291. DOI: 10.1186/s12885-019-5496-5.
- 18 Mathieu R, Korn SM, Bensalah K, Kramer G, Shariat SF. Cyoreductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Does it really make sense? *World J Urol*. 2017;35(4):567–577. DOI: 10.1007/s00345-016-1906-3.
- 19 Marenco J, Sooriakumaran P. Current concepts in oligometastatic prostate cancer: Is there a role for radical prostatectomy? *Arch Esp Urol*. 2019;72(2):174–181. PMID: 30855019.
- 20 Джабаров Ф.Р., Альникин А.Б., Толмачев В.Г. Олигометастатический рак предстательной железы: диагностика и предварительные результаты лучевого лечения. *Вестник урологии*. 2020;8(2):55–66. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-55-66.
- 17 Parikh NR, Huiza C, Patel JS, Tsai S, Kalpage N, Thein M, Pitcher S, Lee SP, Inouye WS, Jordan ML, Sanati H, Jafari L, Bennett CJ, Gin GE, Kishan AU, Reiter RE, Lewis M, Sadeghi A, Aronson WJ, Garraway IP, Rettig MB, Nickols NG. Systemic and tumor-directed therapy for oligometastatic prostate cancer: study protocol for a phase II trial for veterans with de novo oligometastatic disease. *BMC Cancer*. 2019;19(1):291. DOI: 10.1186/s12885-019-5496-5.
- 18 Mathieu R, Korn SM, Bensalah K, Kramer G, Shariat SF. Cyoreductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Does it really make sense? *World J Urol*. 2017;35(4):567–577. DOI: 10.1007/s00345-016-1906-3.
- 19 Marenco J, Sooriakumaran P. Current concepts in oligometastatic prostate cancer: Is there a role for radical prostatectomy? *Arch Esp Urol*. 2019;72(2):174–181. PMID: 30855019.
- 20 Dzhbarov F.R., Alnikin A.B., Tolmachev V.G. Oligometastatic prostate cancer: diagnosis and preliminary results of radiation therapy. *Vestnik Urologii*. 2020;8(2):55–66. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-55-66.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кирилл Михайлович Нюшко — доктор медицинских наук, профессор; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
e-mail: kirandja@yandex.ru

Владимир Максимович Перепухов — ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
e-mail: alfarvp05@gmail.com

Борис Яковлевич Алексеев — доктор медицинских наук, профессор; заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
e-mail: byalekseev@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kirill M. Nyushko — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Leading Researcher, National Medical Research Radiological Centre; Prof., Dept. of Oncology, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production
Moscow, Russia Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
e-mail: kirandja@yandex.ru

Vladimir M. Perepukhov — Resident, Dept. of Oncological Urology, Herzen Moscow Research Oncological Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
e-mail: alfarvp05@gmail.com

Boris Ya. Alekseev — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Deputy General Director for Science, National Medical Research Radiological Centre; Head, Dept. of Oncology, Medical Institute of Continuing Education — Moscow State University of Food Production
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
e-mail: byalekseev@mail.ru

УДК 616.65–089.87–036.838–08–039.71
<https://doi.org/10.21886/2308–6424–2021–9–4–87–94>

Обоснование применения вакуум-профилактики эректильной дисфункции с целью пенильной реабилитации пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии

© Александр Е. Осадчинский¹, Иван С. Павлов², Сергей В. Котов²¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Аннотация

Введение. У здоровых мужчин во время эпизодов ночных эрекции происходит значительное повышение уровня рО₂ в кавернозной ткани. Этот процесс обеспечивает достаточный уровень оксигенации и веществ, выделяемых под действием высокого давления, таких как простогландин-Е1 и оксид азота, подавляющих экспрессию трансформирующего фактора роста $\beta 1$, тем самым предотвращая синтез коллагена и развитие фиброза в кавернозной ткани. У пациентов, перенесших нервосберегающую радикальную простатэктомию, ночные эрекции отсутствуют, гипоксия ингибирует выработку PGE-1, а нейропраксия — NO. За счёт продукции проапоптотических и профибротических факторов развивается кавернозный фиброз с возникновением стойкой эректильной дисфункции. Роль применения вакуума в пенильной реабилитации с целью профилактики гипоксии кавернозной ткани полового члена до конца не ясна из-за отсутствия данных о газовом составе кавернозной крови в момент достижения вакуум-индуцированной эрекции.

Цель исследования. Исследовать кавернозную кровь в момент достижения вакуум-индуцированной эрекции, проанализировать данные результаты с показателями международного индекса эректильной функции и со значениями пенильной гемодинамики.

Материалы и методы. В исследование включены 15 пациентов с раком предстательной железы и сохранной половой функцией. Средний возраст мужчин составил $57,87 \pm 4,36$ лет. Всем пациентам проводили предоперационную комплексную оценку эректильной функции: заполнение анкеты международного индекса эректильной функции, фармакодупплерографию сосудов полового члена. Непосредственно перед операцией выполняли забор пенильной крови в момент достижения вакуум-индуцированной эрекции. Для дифференцировки артериальной и венозной крови проводили оценку газового состава и оксигенации за счёт определения значений парциального давления кислорода, углекислого газа и сатурации согласно утверждённым нормам. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы PASW Statistics 22 (IBM SPSS, IBM Corp., Чикаго, ИЛ, США).

Результаты. В зависимости от значений газового состава и уровня содержания кислорода кавернозной крови пациенты были распределены на три группы. В группу I вошли 4 (26,7%) пациента с преобладанием артериальной крови, в группу II — 4 (26,7%) пациента с венозной кровью и в группу III — 7 (46,7%) пациентов со смешанным составом кавернозной крови. Средний балл международного индекса эректильной функции в группе I составил 23,5 [21,0; 25,0], в группе II — 22,0 [21,0; 24,0] и в группе III — 24,0 [19,0; 25,0]. Пиковая систолическая скорость (см/с) в группе I составила 40,1 [35,1; 45,2], в группе II — 35,9 [29,5; 50,2], в группе III — 32,5 [32,5; 34,4]. Конечнo-диастолическая скорость в группе I составила 2,52 [0,55; 10,5], в группе II — 8,3 [2,9; 10,8], в группе III — 7,5 [7,5; 9,0]. Индекс резистентности в группе I составил 0,87 [0,77; 0,98], в группе II — 0,75 [0,63; 0,94], в группе III — 0,75 [0,73; 0,75].

Заключение. Вакуум-профилактика эректильной дисфункции может быть методом выбора программы пенильной реабилитации у пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии, особенно на раннем послеоперационном этапе в период нейропраксии. Применение вакуумных устройств целесообразно назначать только пациентам с сохранным вено-окклюзивным механизмом, что должно быть подтверждено с помощью фармакодупплерографии сосудов полового члена.

Ключевые слова: гипоксия кавернозной ткани; пенильная реабилитация; вакуум-индуцированная эрекция; эректильная дисфункция

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».

университет» Минздрава России (Протокол № 4 от 21 апреля 2021 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Вклад авторов: А.Е. Осадчинский — получение и анализ данных, обзор публикаций по теме исследования, написание статьи; И.С. Павлов — написание статьи; С.В. Котов — концепция и дизайн исследования, научное редактирование текста.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Александр Евгеньевич Осадчинский; e-mail: osadchinskiy@gmail.com

Поступила в редакцию: 09.08.2021. **Принята к публикации:** 12.10.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Осадчинский А.Е., Павлов И.С., Котов С.В. Обоснование применения вакуум-профилактики эректильной дисфункции с целью пенильной реабилитации пациентов после нервосберегающей радикальной простатэктомии. *Вестник урологии.* 2021;9(4):87–94. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–87–94.

Justification of vacuum prophylaxis as part of the penile rehabilitation in patients after nerve-sparing radical prostatectomy

© Alexandr E. Osadchinskiy¹, Ivan S. Pavlov², Sergey V. Kotov²

¹ Bashkir State Medical University
450008, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, 3 Lenin St.

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)
117997, Russian Federation, Moscow, 1 Ostrovityanova St.

Abstract

Introduction. In healthy men, a significant increase in pO₂ in the cavernous tissue occurs during episodes of nocturnal erections. This process ensures sufficient oxygenation and high-pressure substances such as prostaglandin-E1 and nitric oxide. These substances suppress the expression of transforming growth factor β 1, thereby preventing collagen synthesis and the development of cavernous fibrosis. In patients undergoing nerve-sparing radical prostatectomy, nocturnal erections are absent, hypoxia inhibits the production of PGE-1, and neuropraxia inhibits NO. Thus, cavernous fibrosis develops through the production of pro-apoptotic and profibrotic factors, resulting in persistent erectile dysfunction. The importance of a vacuum in penile rehabilitation for the prevention of penile cavernous hypoxia is not fully understood. This is due to the deficiency of data on the gas composition of cavernous blood when a vacuum-induced erection is achieved.

Purpose of the study. To investigate the cavernous blood at the time of vacuum-induced erection, to analyze the obtained results with the International Index of Erectile Function score and with the values of penile hemodynamics.

Materials and methods. The study included 15 patients with prostate cancer and preserved sexual function. The average age of all men was 57.87 ± 4.36 years. All patients underwent a preoperative comprehensive assessment of erectile function: International Index of Erectile Function questionnaire, dynamic duplex penile ultrasound. Immediately prior to the surgery, penile blood was collected at the time of achieving a vacuum-induced erection. The gas composition and oxygenation were assessed using the values of the partial oxygen pressure, carbon dioxide and saturation in accordance with the approved standards to differentiate arterial and venous blood. Statistical data processing was carried out using the PASW Statistics 22 software (IBM SPSS, IBM Corp., Chicago, IL, USA)

Results. All patients were divided into 3 groups depending on the gas composition and oxygen level of the cavernous blood. Group I included 4 (26.6%) patients with a predominance of arterial blood, group II — 4 patients (26.6%) with venous blood and group III — 7 patients (46.6%) with a mixed composition of cavernous blood. The average International Index of Erectile Function score in group I was 23.5 [21.0; 25.0], in group II — 22.0 [21.0; 24.0] and in group III — 24.0 [19.0; 25.0]. Peak systolic velocity (cm/s) in group I was 40.1 [35.1; 45.2], in group II — 35.9 [29.5; 50.2], in group III — 32.5 [32.5; 34.4]. End-diastolic velocity (cm/s) in group I was 2.52 [0.55; 10.5], in group II — 8.3 [2.9; 10.8], in group III — 7.5 [7.5; 9.0]. Resistive index in group I was 0.87 [0.77; 0.98], in group II — 0.75 [0.63; 0.94], in group III — 0.75 [0.73; 0.75].

Conclusions. Vacuum prophylaxis may be the method of choice for penile rehabilitation in patients after nerve-sparing radical prostatectomy, especially in the early postoperative period during neuropraxia. The use of vacuum devices should be prescribed to patients with preserved veno-occlusive mechanism, which should be confirmed by dynamic duplex penile ultrasound.

Keywords: cavernous hypoxia; penile rehabilitation; vacuum-induced erection; erectile dysfunction

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Bashkir State Medical University (Protocol No. 4 dated April 21, 2021). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study

Authors contribution: Sergey V. Kotov — supervision, research conception, research design development, drafting the manuscript; Alexander E. Osadchinskiy — data acquisition, data analysis, data interpretation, literature review, drafting the manuscript; Ivan S. Pavlov — drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Aleksandr E. Osadchinskiy; e-mail: osadchinskiy@gmail.com

Received: 08/09/2021 **Accepted:** 10/12/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Osadchinskiy A. E., Pavlov I. S., Kotov S. V. Justification of vacuum prophylaxis as part of the penile rehabilitation in patients after nerve-sparing radical prostatectomy. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):87–94. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–87–94.

Введение

Нормальное физиологическое состояние полового члена у мужчин в состоянии покоя с сохраненной эректильной функцией (ЭФ) прерывается регулярными ночными эрекциями [1]. Большую часть времени у мужчин в состоянии покоя парциальное напряжение кислорода (pO_2) в половом члене находится на уровне 25–40 мм рт. ст. [2]. Однако во время эпизодов ночных эрекций, в среднем 3–5 раз за ночь, с продолжительностью каждого по 30–45 минут, что в сумме составляет 1,5–3 часа [3], pO_2 в кавернозных телах увеличивается до 90–100 мм рт. ст. Именно за счёт высокого уровня pO_2 в значительной мере повышается оксигенация (SO_2) и вещества, выделяемые под действием высокого давления, такие как простагландин-Е1 (PGE-1) и оксид азота (NO) существенно подавляют экспрессию трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), тем самым предотвращая синтез коллагена и развитие фиброза в гладкомышечных клетках кавернозной ткани [4, 5]. У пациентов, перенесших нервосберегающую радикальную простатэктомию (НС-РПЭ) эпизоды ночных эрекций отсутствуют, гипоксия ингибирует выработку PGE-1, а нейропраксия — выработку NO. За счёт продукции проапоптотических и профибротических факторов происходит образование последующего кавернозного фиброза с возникновением стойкой эректильной дисфункции (ЭД). С целью минимизации повреждения кавернозной ткани и раннего восстановления ЭФ в послеоперационном периоде необходимо обеспечение достаточной оксигенации в кавернозной ткани

[6]. В настоящее время самым известным методом профилактики и лечения ЭД является применение препаратов из группы ингибиторов фосфодиастеразы 5 типа (ингибиторы ФДЭ-5). Роль применения вакуума в пенильной реабилитации (ПР) с целью профилактики гипоксии кавернозной ткани полового члена до конца не ясна из-за отсутствия данных о газовом составе кавернозной крови в момент достижения вакуум-индуцированной эрекции (ВИЭ) [7, 8].

Цель исследования: исследовать кавернозную кровь в момент достижения ВИЭ, проанализировать данные результаты с показателями международного индекса эректильной функции (МИЭФ) и со значениями пенильной гемодинамики.

Материалы и методы

В исследование включены 15 пациентов с раком предстательной железы и сохраненной половой функцией. Средний возраст мужчин составил $57,87 \pm 4,36$ лет. Всем пациентам перед операцией (билатеральной НС-РПЭ) проводили комплексную оценку ЭФ: анкетирование МИЭФ, фармакодоплерографию (ФДГ) сосудов полового члена (табл. 1). Для оценки пенильной гемодинамики с помощью ФДГ определяли пиковую систолическую скорость кровотока (ПСС), конечную диастолическую скорость (КДС) и индекс резистентности (ИР).

Забор кавернозной крови проводили непосредственно перед билатеральной НС-РПЭ в период вводного наркоза. Во время манипуляции пациенты находились на операционном столе. После достижения ВИЭ, которую вызывали с помощью вакуумной помпы (рис. 1),



Рисунок 1. Создание вакуум-индуцированной эрекции
Figure 1. Creating a vacuum-induced erection



Рисунок 2. Забор кавернозной крови
Figure 2. Cavernous blood collection

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient demographics

Показатели <i>Characteristics</i>	Значение <i>Value</i>
Количество пациентов <i>Number of patients</i>	15
Средний возраст, лет (M ± SD) <i>Age, yrs (M ± SD)</i>	57,87 ± 4,36
Предоперационный уровень общего ПСА, нг/мл (Me [LQ; UQ]) <i>Preoperative total PSA level, ng/ml (Me [LQ; UQ])</i>	6,2 [5,1; 7,5]
Средний балл МИЭФ (M ± SD) <i>IIEF, mean (M ± SD)</i>	22,14 ± 3,21
Показатели пенильной гемодинамики с помощью ФДГ: <i>Parameters of penile hemodynamics measured with dynamic duplex ultrasound:</i>	
Среднее значение ПСС, см/с (M ± SD) <i>PSV, mean cm/s (M ± SD)</i>	38,0 ± 9,20
Среднее значение КДС, см/с (M ± SD) <i>EDV, mean cm/s (M ± SD)</i>	7,11 ± 3,78
ИР (M ± SD) <i>RI mean (M ± SD)</i>	0,81 ± 0,13

Примечания: 1) M — среднее; SD — стандартное отклонение; Me — медиана; LQ — 25% перцентиль; UQ — 75% перцентиль. 2) ПСА — простат-специфический антиген; МИЭФ — международный индекс эректильной функции; ФДГ — фармакодоплерография; ПСС — пиковая систолическая скорость; КДС — конечно-диастолическая скорость; ИР — индекс резистентности.

Notes: 1) M — mean; SD — standard deviation; PSA — prostate specific antigen; Me — median; LQ — 25% percentile; UQ — 75% percentile. 2) IIEF — international index of erectile function; PSV — peak systolic velocity; EDV — end-diastolic velocity; RI — resistive index.

осуществляли пункцию одного из пещеристых тел по дорсолатеральной поверхности полового члена (рис. 2). При этом использовали специальный шприц-пробирку (5,0 мл) с содержанием антикоагулянта в образце и без наличия воздушных пузырьков в пробе. Кровь доставляли в лабораторию и проводили оценку газового состава и оксигенации путём определения значений парциального давления кислорода (pO₂), углекислого газа (pCO₂) и сатурации (SO₂). Исследование выполняли без хранения образца с соблюдением строгих температурных условий.

С целью контроля достоверности результатов кавернозной крови изучали показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС) венозной и артериальной крови у каждого пациента, забор которых выполняли одновременно. Венозную кровь забирали из куби-

тальной вены, а артериальную — из лучевой артерии. Пробы крови также доставляли в лабораторию.

Методы статистического анализа. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы PASW Statistics 22 (IBM SPSS, IBM Corp., Чикаго, ИЛ, США). Описательная статистика представлена в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го перцентилей — Me [25%; 75%], минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. При множественных сравнениях количественных данных в связанных выборках применяли непараметрический критерий Фридмана, при наличии только двух связанных выборок — непараметрический критерий

Уилкоксона. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05 во всех вышеописанных сравнениях.

Результаты

В зависимости от значений газового состава и уровня содержания кислорода в кавернозной крови все пациенты были распределены на три группы. В группу I вошли 4 (26,7%) пациента, параметры кавернозной крови которых соответствовали параметрам артериальной крови, в группу II — 4 (26,7%) пациента с параметрами венозной крови и в группу III — 7 (46,7%) пациентов со смешанным составом кавернозной крови.

Показатели крови, баллы МИЭФ, а также данные пенильной гемодинамики в группах представлены в таблице 2.

Обсуждение

В настоящее время не существует чётких рекомендаций для выбора метода профилактики программы пенильной реабилитации у пациентов после НС-РПЭ [9]. Восстановление эрекции, достаточной для проведения полового акта, на более ранних сроках послеоперационного периода является успехом ПР. Применение вакуумных устройств является мало изученным видом профилактики эректильной дисфункции по сравнению с назначением препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5. Считается, что вакуум-профилактика способствует минимизации повреждений кавернозной ткани в течение всего периода нейропраксии за счёт поддержания достаточного уровня оксигенации. Так P. W. Nadig et al. в своей

Таблица 2. Результаты исследования в группах
Table 2. Study results distributed by groups

Показатели <i>Characteristics</i>	Группа I <i>Group I</i>	Группа II <i>Group II</i>	Группа III <i>Group III</i>
Количество пациентов <i>Number of patients</i>	4 (26,7%)	4 (26,7%)	7 (46,7%)
Состав крови в кавернозных телах при ВИЭ <i>Blood composition in cavernous bodies after vacuum-induced erection</i>	Артериальная <i>Arterial</i>	Венозная <i>Venous</i>	Смешанная <i>Mixed</i>
pO₂ в кавернозной ткани, мм рт. ст. <i>pO₂ in cavernous tissue, mm Hg.</i>	85,9 [84,5; 88,6]	55,3 [47,3; 62,8]	68,1 [65,3; 93,2]
pO₂ из лучевой артерии, мм рт. ст. <i>pO₂ from a. radialis, mm Hg.</i>	97,8 [96,9; 98,5]	98,5 [97,9; 99,1]	98,7 [97,9; 100,0]
pCO₂ в кавернозной ткани, мм рт. ст. <i>pCO₂ in cavernous tissue, mm Hg.</i>	38,6 [30,7; 40,5]	48,5 [44,5; 51,5]	42,8 [40,3; 45,2]
pCO₂ из кубитальной вены, мм рт. ст. <i>pCO₂ from v. cubitalis, mm HG.</i>	41,8 [38,35; 45,4]	50,75 [45,9; 54,1]	42,3 [42,0; 53,1]
МИЭФ, балл <i>IIEF score</i>	23,5 [21,0; 25,0]	22,0 [21,0; 24,0]	24,0 [19,0; 25,0]
ПСС, см/с <i>PSV, cm/s</i>	40,1 [35,05; 45,1]	35,9 [29,4; 50,1]	32,5 [32,5; 34,3]
КДС, см/с <i>EDV, cm/s</i>	2,52 [0,55; 10,5]	8,3 [2,92; 10,7]	7,5 [7,5; 8,9]
ИР <i>RI</i>	0,87 [0,77; 0,98]	0,75 [0,63; 0,94]	0,75 [0,73; 0,75]

Примечание: ВИЭ — вакуум-индуцированная эрекция; pO₂ — парциальное напряжение кислорода; pCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа; МИЭФ — международный индекс эректильной функции; ПСС — пиковая систолическая скорость; КДС — конечно-диастолическая скорость; ИР — индекс резистентности.

Note: pO₂ — partial pressure of oxygen; pCO₂ — partial pressure of carbon dioxide; IIEF — international index of erectile function; PSV — peak systolic velocity; EDV — end-diastolic velocity; RI — resistive index.

работе описали результаты лечения ЭД, в которой 91% пациентов после использования вакуумных устройств отметили ригидность полового члена, достаточную для осуществления полового акта [10]. H. Derouet et al. также продемонстрировали, что 85% партнёров были удовлетворены вакуумными устройствами [11]. C. D. Zippe et al. одними из первых показали восстановление ЭФ после РПЭ в проспективном исследовании. 80% пациентов после ежедневного применения вакуумных устройств (с кольцом или без) могли осуществлять половой акт дважды в неделю. А у 55% мужчин на 9-м месяце появились естественные эрекции после ежедневного использования вакуумных устройств [12].

Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с преобладанием артериального компонента ($pO_2 = 85,9$ [84,5; 88,6] мм рт. ст.) пиковая систолическая скорость кровотока имела более высокое значение по сравнению с остальными группами. ИР в группе I соответствовал показателям нормы 0,87 [0,77; 0,98], что демонстрирует функциональную способность вено-окклюзивного механизма с отсутствием венозной утечки. Значимые результаты в группе I обосновывают целесообразность использования вакуумных устройств в качестве программы пенильной реабилитации у пациентов после НС-РПЭ. K. Høyland et al. в своей работе приводят данные о том, что у 59% пациентов после РПЭ возникает артериальная недостаточность, а у 26% происходит венозная утечка из-за нарушения вено-окклюзивного механизма [13]. G.A. Broderick et al. при использовании цветного доплеровского картирования в своём исследовании также отметили, что отрицательное давление увеличивает скорость кровотока по глубоким кавернозным артериям [14].

В соответствии с показателями парциального давления кислорода и углекислого газа у 26,6% участников отмечалось преобладание венозного компонента в момент достижения ВИЭ. Показатели пенильной гемодинамики у пациентов данной группы, КДС — 8,3 [2,92; 10,7] см/с и ИР — 0,75 [0,63; 0,94], свидетельствуют о дисфункции вено-окклюзивного механизма, что приводит к снижению pO_2 в кавернозной ткани. Во время ВИЭ за счёт отрицательного давления осуществляется пассивный прилив крови, но при этом не учитывалась

сила накачки поршня. Возможно, именно резкое нагнетание отрицательного давления является причиной прилива венозного компонента крови в кавернозные тела. Предполагаем, что применение вакуумных устройств у данной группы пациентов будет не целесообразно. В 2019 году группа авторов из Китая продемонстрировала на моделях с крысами, что давление 200 мм рт. ст. наиболее оптимально для вакуумных устройств в качестве ПР. Высокое давление на уровне 300–500 мм рт. ст. часто вызывало осложнения [15].

В соответствии с показателями pO_2 и pCO_2 у 46,6% пациентов отмечался смешанный состав кавернозной крови. У пациентов данной группы показатели пенильной гемодинамики КДС — 7,5 [7,5; 8,9] и ИР — 0,75 [0,73; 0,75], также свидетельствовали о недостаточности вено-окклюзивного механизма. В исследовании P. Padmanabhan et al. с помощью тканевого оксиметра определяли содержание насыщения кислорода в кавернозных телах. Группу I составили 27 мужчин с сохранной ЭФ, ($SHIM > 21$), группу II — 144 пациента с лёгкой степенью ЭД, ($SHIM < 21$). Стоит отметить, что среди пациентов 59 мужчин, были после НС-РПЭ, 5 из которых вошли в группу I. Авторы пришли к выводу, что насыщение SO_2 кавернозной ткани у пациентов с ЭД значительно хуже, чем у мужчин с нормальной ЭФ, вне зависимости от факторов риска [16].

Заключение

Вакуум-профилактика эректильной дисфункции может быть методом выбора программы пенильной реабилитации у пациентов после НС-РПЭ, особенно на раннем послеоперационном этапе в период нейропраксии. Но применение вакуумных устройств целесообразно назначать только пациентам с сохранённым вено-окклюзивным механизмом для профилактики гипоксии кавернозных тел, что должно быть подтверждено с помощью ФДГ сосудов полового члена. В нашем исследовании у 73% пациентов со сниженными показателями пенильной гемодинамики (КДС и ИР) газовый состав крови соответствовал венозному или смешанному компонентам, что, возможно, не является показанием для назначения вакуумной терапии в качестве ПР.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 1 Qian SQ, Gao L, Wei Q, Yuan J. Vacuum therapy in penile rehabilitation after radical prostatectomy: review of hemodynamic and antihypoxic evidence. *Asian J Androl.* 2016;18(3):446–51. DOI: 10.4103/1008–682X.159716.
- 2 Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J Clin Invest.* 1993;91(2):437–42. DOI: 10.1172/JCI116220.
- 3 Fisher C, Gorss J, Zuch J. Cycle of penile erection synchronous with dreaming (REM) sleep: preliminary report. *Arch Gen Psychiatry.* 1965;12:29–45. DOI: 10.1001/arch-psyc.1965.01720310031005.
- 4 Коган М.И., Попов И.В., Попов И.В., Тодоров С.С. Пенильный кавернозный фиброз: этиология, морфогенез, эректильная дисфункция. *Урология.* 2020;(4):144–150. DOI:10.18565/urology.2020.4.144–150.
- 5 Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res.* 1998;10(2):113–20. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900328.
- 6 Clavell-Hernández J, Wang R. The controversy surrounding penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Transl Androl Urol.* 2017;6(1):2–11. DOI: 10.21037/tau.2016.08.14.
- 7 Qian SQ, Qin F, Zhang S, Yang Y, Wei Q, Wang R, Yuan JH. Vacuum therapy prevents corporeal veno-occlusive dysfunction and penile shrinkage in a cavernosal nerve injured rat model. *Asian J Androl.* 2020;22(3):274–279. DOI: 10.4103/aja.aja_57_19.
- 8 Осадчинский А.Е., Виноградов И.В., Даренков С.П. Вакуум индуцированная эрекция — профилактика гипоксии кавернозной ткани у пациентов после радикальной простатэктомии. *Вестник урологии.* 2018;6(1):48–54. DOI: 10.21886/2308–6424–2018–6–1–48–54
- 9 Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333–357. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
- 10 Nadig PW, Ware JC, Blumoff R. Noninvasive device to produce and maintain an erection-like state. *Urology.* 1986;27(2):126–31. DOI: 10.1016/0090–4295 (86)90368–7.
- 11 Derouet H, Caspari D, Rohde V, Rommel G, Ziegler M. Treatment of erectile dysfunction with external vacuum devices. *Andrologia.* 1999;31 Suppl 1:89–94. DOI: 10.1111/j.1439–0272.1999.tb01456.x.
- 12 Zippe CD, Raina R, Thukral M, Lakin MM, Klein EA, Agarwal A. Management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Curr Urol Rep.* 2001;2(6):495–503. DOI: 10.1007/s11934–001–0045–5.
- 13 Hoyland K, Vasdev N, Adshead J. The use of vacuum erection devices in erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Rev Urol.* 2013;15(2):67–71. PMID: 24082845; PMCID: PMC3784970.
- 14 Broderick GA, McGahan JP, Stone AR, White RD. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. *J Urol.* 1992;147(1):57–61. DOI: 10.1016/s0022–5347 (17)37132-x.
- 1 Qian SQ, Gao L, Wei Q, Yuan J. Vacuum therapy in penile rehabilitation after radical prostatectomy: review of hemodynamic and antihypoxic evidence. *Asian J Androl.* 2016;18(3):446–51. DOI: 10.4103/1008–682X.159716.
- 2 Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J Clin Invest.* 1993;91(2):437–42. DOI: 10.1172/JCI116220.
- 3 Fisher C, Gorss J, Zuch J. Cycle of penile erection synchronous with dreaming (REM) sleep: preliminary report. *Arch Gen Psychiatry.* 1965;12:29–45. DOI: 10.1001/arch-psyc.1965.01720310031005.
- 4 Kogan M.I., Popov I.V., Popov I.V., Todorov S.S. Penile cavernous fibrosis: etiology, morphogenesis, erectile dysfunction. *Urologia.* 2020;(4):144–50. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.4.144–150.
- 5 Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res.* 1998;10(2):113–20. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900328.
- 6 Clavell-Hernández J, Wang R. The controversy surrounding penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Transl Androl Urol.* 2017;6 (1):2–11. DOI: 10.21037/tau.2016.08.14.
- 7 Qian SQ, Qin F, Zhang S, Yang Y, Wei Q, Wang R, Yuan JH. Vacuum therapy prevents corporeal veno-occlusive dysfunction and penile shrinkage in a cavernosal nerve injured rat model. *Asian J Androl.* 2020;22(3):274–279. DOI: 10.4103/aja.aja_57_19.
- 8 Osadchinskii A.E., Vinogradov I.V., Darenkov S.P. Vacuum therapy — prevention of hypoxia of cavernous tissue patients after radical prostatectomy. *Vestnik Urologii.* 2018;6(1):48–54. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2018–6–1–48–54
- 9 Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333–357. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
- 10 Nadig PW, Ware JC, Blumoff R. Noninvasive device to produce and maintain an erection-like state. *Urology.* 1986;27(2):126–31. DOI: 10.1016/0090–4295 (86)90368–7.
- 11 Derouet H, Caspari D, Rohde V, Rommel G, Ziegler M. Treatment of erectile dysfunction with external vacuum devices. *Andrologia.* 1999;31 Suppl 1:89–94. DOI: 10.1111/j.1439–0272.1999.tb01456.x.
- 12 Zippe CD, Raina R, Thukral M, Lakin MM, Klein EA, Agarwal A. Management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Curr Urol Rep.* 2001;2(6):495–503. DOI: 10.1007/s11934–001–0045–5.
- 13 Hoyland K, Vasdev N, Adshead J. The use of vacuum erection devices in erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Rev Urol.* 2013;15(2):67–71. PMID: 24082845; PMCID: PMC3784970.
- 14 Broderick GA, McGahan JP, Stone AR, White RD. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. *J Urol.* 1992;147(1):57–61. DOI: 10.1016/s0022–5347 (17)37132-x.

- 15 Yang XL, Yang Y, Fu FD, Wu CJ, Qin F, Yuan JH. Optimal pressure in penile rehabilitation with a vacuum erection device: evidence based on a rat model. Asian J Androl. 2019;21(5):516–521. DOI: 10.4103/aja.aja_7_19.
- 16 Padmanabhan P, McCullough AR. Penile oxygen saturation in the flaccid and erect penis in men with and without erectile dysfunction. J Androl. 2007;28(2):223–8. DOI: 10.2164/jandrol.106.001313.
- 15 Yang XL, Yang Y, Fu FD, Wu CJ, Qin F, Yuan JH. Optimal pressure in penile rehabilitation with a vacuum erection device: evidence based on a rat model. Asian J Androl. 2019;21(5):516–521. DOI: 10.4103/aja.aja_7_19.
- 16 Padmanabhan P, McCullough AR. Penile oxygen saturation in the flaccid and erect penis in men with and without erectile dysfunction. J Androl. 2007;28(2):223–8. DOI: 10.2164/jandrol.106.001313.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Евгеньевич Осадчинский — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2892-5665>
e-mail: osadchinskiy@gmail.com

Иван Сергеевич Павлов — клинический ординатор кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2389-4118>
e-mail: dr.pavlov.urology@gmail.com

Сергей Владиславович Котов — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
e-mail: urokotov@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander E. Osadchinskiy — M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology, Bashkir State Medical University
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2892-5665>
e-mail: osadchinskiy@gmail.com

Ivan S. Pavlov — Resident, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2389-4118>
e-mail: dr.pavlov.urology@gmail.com

Sergey V. Kotov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
e-mail: urokotov@mail.ru

УДК 616.62–003.7–089.879:616.65–006.55
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-95-100>



Перкутанная цистолитотрипсия у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

© Марлен Э. Топузов, Станислав М. Басок, Пётр В. Кустов, Осман А. Абинов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России
191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Аннотация

Введение. По данным литературы, у 5% пациентов, страдающих мочекаменной болезнью, локализация конкремента приходится на мочевой пузырь. Проблема цистолитиаза у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы остаётся актуальной и требует дальнейшего совершенствования подходов хирургического лечения.

Цель исследования. Оценить безопасность и эффективность перкутанной цистолитотрипсии с использованием различных видов энергии и установкой цистостомического катетера в сравнении с трансуретральной цистолитотрипсией.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 56 историй болезни пациентов в возрасте от 54 до 82 лет с конкрементами мочевого пузыря, которые были пролечены в урологической клинике Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова в 2019–2021 годах. Сформированы две группы: I группа — 26 (46,4%) пациентов, которым литотрипсия выполнена перкутанным доступом, II группа — 30 (53,6%) пациентов, которым литотрипсия осуществлена трансуретральным доступом. Проведена оценка длительности оперативного вмешательства, интра- и послеоперационных осложнений.

Результаты. В среднем продолжительность оперативного вмешательства при перкутанном доступе была меньше в сравнении с трансуретральной цистолитотрипсией (35 vs 44 минуты). Stone-free rate при перкутанном доступе составил 100%, при трансуретральном — 90%. В раннем послеоперационном периоде в I группе макрогематурия отмечена у 2 (7,6%) пациентов, во II группе эпизоды макрогематурии наблюдали у 4 (13,3%) пациентов. В позднем послеоперационном периоде у 2 пациентов II группы была выявлена стриктура уретры.

Заключение. Перкутанная цистолитотрипсия является малоинвазивным методом дробления конкрементов с минимальным риском интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: цистолитиаз; гиперплазия предстательной железы; перкутанная цистолитотрипсия; камни мочевого пузыря

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 и обработку персональных данных.

Вклад авторов: М.Э. Топузов — разработка дизайна исследования, научное редактирование текста; С.М. Басок, П.В. Кустов — получение и анализ данных, обзор публикаций по теме исследования; О.А. Абинов — написание статьи.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Марлен Эскендерович Топузов; e-mail: martop@mail.ru

Поступила в редакцию: 26.09.2021. **Принята к публикации:** 09.11.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Топузов М.Э., Басок С.М., Кустов П.В., Абинов О.А. Перкутанная цистолитотрипсия у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Вестник урологии*. 2021;9(4):95–100. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-95-100.

Percutaneous cystolithotripsy for patients with benign prostatic hyperplasia

© Marlen E. Topuzov, Stanislav M. Basok, Peter V. Kustov, Osman A. Abinov

Mechnikov North-Western State Medical University
191015, Russian Federation, St. Petersburg, 41 Kirochnaya St.

Abstract

Introduction. According to the literature, 5.0% of patients with urolithiasis are characterized by the presence of stones in the bladder. The issue of bladder stones for patients with benign prostatic hyperplasia remains relevant and requires further improvement of approaches to surgical treatment.

Purpose of the study. To evaluate the safety and efficacy of energy-diverse percutaneous cystolithotripsy (and placement of a cystostomy catheter) in comparison with transurethral cystolithotripsy.

Materials and methods. A retrospective analysis of 56 cases in patients (aged 54–82 years) with bladder stones was carried out. All patients were treated in the Urology Clinic of the Mechnikov North-Western State Medical University from 2019 to 2021. Two groups were formed: group I — 26 (46.4%) patients who underwent percutaneous cystolithotripsy, group II — 30 (53.6%) patients underwent transurethral cystolithotripsy. The duration of surgery, intraoperative and postoperative complications were assessed.

Results. On average, the duration of surgery for the percutaneous approach was shorter than for transurethral access (35 vs 44 min). The stone-free rate in the case of the percutaneous approach was 100.0%, while in transurethral cystolithotripsy the stone-free rate was 90.0%. In the early postoperative period, in groups I and II, gross hematuria was observed for 2 (7.6%) and 4 (13.3%) patients, respectively. In the late postoperative period, 2 patients from group II had a urethral stricture.

Conclusions. Percutaneous cystolithotripsy is a minimally invasive method of stone fragmentation, characterized by a minimal risk of intra- and postoperative complications.

Keywords: cystolithiasis; prostatic hyperplasia; percutaneous cystolithotripsy; bladder stones

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contributions: Marlen E. Topuzov — supervision, research conception, research design development, scientific editing; Stanislav M. Basok, Peter V. Kustov — data acquisition, data analysis, data interpretation, literature review; Osman A. Abinov — drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Marlen E. Topuzov; e-mail: martop@mail.ru

Received: 09/26/2021. **Accepted:** 11/09/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Topuzov M.E., Basok S.M., Kustov P.V., Abinov O.A. Percutaneous cystolithotripsy for patients with benign prostatic hyperplasia. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):95–100. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–95–100.

Введение

Частота встречаемости конкрементов мочевого пузыря составляет примерно 5% от других возможных локализаций в мочевой системе [1]. Основной пул пациентов составляют мужчины в возрасте старше 60 лет, так как именно эта группа в наибольшей степени подвержена развитию доброкачественной гиперплазии предстательной железы, приводящей к инфравезикальной обструкции, которая является основной причиной образования конкрементов в мочевом пузыре. Также немаловажным фактором формирования камней мочевого пузыря является бактериальная флора, прогрессирующая в условиях инфравезикальной обструкции и нарушения оттока мочи [2]. Сочетание данных факторов многократно ухудшает качество жизни пациентов. Это связано с выраженной ирритативной симптоматикой на фоне отсутствия эффекта от проводимой консервативной симптоматической терапии. Образуется замкнутый круг патогенеза данной патологии в виде формирования очага воспаления, который является дополнительным механизмом инфравезикальной обструкции, что способствует прогрессированию симптомов.

Все вышеперечисленные факты указывают на то, что проблема лечения конкрементов мочевого пузыря на фоне хронической задержки мочеиспускания у пациентов

с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, нуждающихся в оперативном лечении, остаётся актуальной и требует совершенствования подходов хирургических методик. Остаётся актуальным и вопрос выбора доступа лечения конкрементов мочевого пузыря. На сегодняшний день доступны следующие методы лечения пациентов с конкрементами мочевого пузыря: открытая цистолитотомия, трансуретральная литотрипсия, чрескожная цистолитотрипсия, ударно-волновая литотрипсия. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), основным методом лечения камней мочевого пузыря на данный момент является трансуретральная эндоскопическая цистолитотрипсия [3, 4]. В качестве её недостатков следует упомянуть, что при трансуретральном доступе не у всех пациентов достигается stone-free rate (SFR) вследствие необходимости фрагментации камней. В свою очередь это приводит к увеличению продолжительности оперативного вмешательства, повышению риска повторных оперативных вмешательств и повреждений мочевых путей, приводящих к формированию стриктур уретры. Также, согласно клиническим рекомендациям EAU, при сочетании инфравезикальной обструкции с конкрементами мочевого пузыря предпочтительно выполнять одноэтапное

комбинированное лечение. Данный подход необходим для исключения факторов, способствующих повторному формированию конкрементов мочевого пузыря, но, учитывая наличие сердечно-сосудистой и другой сопутствующей патологии, часто встречаемой у пациентов пожилого возраста, и большие размеры конкрементов, возникает необходимость рассмотрения хирургического лечения в два этапа.

По данным немногочисленных исследований трансуретральная цистолитотрипсия сопоставима по результатам и осложнениям с перкутанной цистолитотрипсией [5]. В одном из европейских мета-анализе [6], предпочтения отдаётся трансуретральному доступу в связи с большей продолжительностью перкутанной цистолитотрипсии и с необходимостью более продолжительной катетеризации пациентов, которым была проведена данная операция. Однако данные исследования были проведены на большом пуле пациентов различного возраста и пола и зачастую не учитывали сопутствующей патологии. Многие пациенты страдающие цистолитиазом на фоне гиперплазии предстательной железы, по мимо лечения камней мочевого пузыря нуждаются в лечении хронической задержки мочеиспускания, что является не маловажным фактором для постановки эпицистостомического дренажа.

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность перкутанной цистолитотрипсии с использованием различных видов энергии и установкой цистостомического катетера в сравнении с трансуретральной цистолитотрипсией.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ результатов лечения 56 пациентов в возрасте от 54 до 82 лет с конкрементами мочевого пузыря, которые находились в клинике урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова в 2019–2021 годах. В зависимости от вида доступа удаления камней сформированы две группы пациентов: I группа — 26 (46,4%) пациентов, которым произведена перкутанная цистолитотрипсия, II группа — 30 (53,6%) пациентов, которым литотрипсия выполнена посредством трансуретрального доступа.

Дооперационное обследование. У 14 пациентов конкременты в мочевом пузыре были выявлены с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)

на догоспитальном этапе, тогда как 42 пациента поступили в экстренном порядке, и им было выполнено рентгенологическое исследование мочевой системы подтверждающее наличие камней в мочевом пузыре.

Перкутанная цистолитотрипсия. Всем пациентам одной врачебной бригадой под спинальной, внутривенной или эндотрахеальной анестезией устанавливали уретральный катетер Фолея 12–14 Ch, мочевой пузырь наполняли физиологическим раствором на 400–500 мл. Под ультразвуковым контролем производили пункцию мочевого пузыря. По игле в мочевой пузырь проводили струнупроводник, по струне выполняли поэтапное бужирование свищевого хода с установкой амплац-трубки 28 Ch. После установления амплац-трубки заводили нефроскоп, далее после визуализации конкремента выполняли литотрипсию с помощью пневматической или лазерной — тулиевый лазер FiberLase U2 (НТО «ИРЭ-Полюс», IPG Photonics Corp., Российская Федерация) — энергии. Фрагменты конкрементов извлекали эндоскопическими щипцами, устанавливали цистостомический катетер, а уретральный катетер удаляли. В среднем продолжительность операции составляла 35 минут.

Трансуретральная цистолитотрипсия. Трансуретральная литотрипсия была выполнена по стандартной методике, под спинальной, внутривенной или эндотрахеальной анестезией. В мочевой пузырь по уретре проводился цистоскоп, далее после визуализации конкремента выполняли литотрипсию с помощью пневматической или лазерной — тулиевый лазер FiberLase U2 (НТО «ИРЭ-Полюс», IPG Photonics Corp., Российская Федерация) — энергии. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 44 минуты.

Методы статистического анализа. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 (StatSoft Inc., IBM Corp., США). Количественные переменные описывали с использованием среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения от среднего арифметического значения (δ). Качественные переменные оценивали относительными частотами (процентами). Для сравнения двух групп была проверена гипотеза о равенстве средних. Различия между группами считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп

Table 1. Demographics of groups

Показатели Demographics	I группа Group I (n = 26)	II группа Group II (n = 30)	p
Возраст, лет (M ± δ) Age, years (M ± δ)	67,2 ± 4,9	69,0 ± 3,3	0,039
Размер конкремента, см (M ± δ) Stone size, cm (M ± δ)	2,6 ± 0,5	2,1 ± 0,6	0,002
Плотность конкремента, HU (M ± δ) Stone density, HU (M ± δ)	1184,4 ± 174,7	1098,2 ± 124,1	0,002
Продолжительность операции, мин (M ± δ) Duration of surgery, min (M ± δ)	36,4 ± 7,5	46,1 ± 10,1	0,025
Продолжительность послеопер. койко-дня, дни (M ± δ) Duration of the postoperative hospital stay, days (M ± δ)	2,5 ± 0,6	3,1 ± 0,9	0,022

Результаты

Значения основных показателей групп при перкутанном и трансуретральном доступах представлены в таблице 1.

В послеоперационном периоде у 2-х пациентов I группы и у 4-х пациентов II группы отмечена макрогематурия, которая была успешно купирована назначением гемостатической терапии. У двух пациентов через 5 месяцев после трансуретральной литотрипсии при последующем этапе хирургического лечения гиперплазии предстательной железы диагностирована стриктура уретры.

У всех (100%) пациентов группы перкутанной литотрипсии достигнут SFR, тогда как в группе трансуретральной литотрипсии SFR наблюдали только у 27 (90%)

пациентов. Трём пациентам оставшиеся фрагменты конкремента были удалены при выполнении последующей трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы (табл. 2).

Обсуждение

Трансуретральная эндоскопическая цистолитотрипсия на сегодняшний день является основным способом лечения конкрементов мочевого пузыря, при этом для фрагментации конкремента используют в основном пневматические или лазерные литотриптеры. Использование механического литотриптера может оказаться неэффективным при больших и плотных конкрементах, кроме того, при его исполь-

Таблица 2. Осложнения и результаты лечения

Table 2. Complications and treatment results

Осложнения Complications	I группа Group I (n = 26)	II группа Group II (n = 30)	p
Макрогематурия, n (%) Hematuria, n (%)	2 (7,6)	4 (13,3)	0,505
Стриктура уретры, n (%) Urethral stricture, n (%)	0	2 (6,6)	0,186
Полное удаление конкремента, n (%) Stone-free rate, n (%)	26 (100,0)	27 (90,0)	0,101

зовании повышены риски повреждения и перфорации стенки мочевого пузыря, травмы уретры с последующим формированием стриктур, поэтому в нашей клинике отдаётся предпочтение использованию лазерной энергии для дробления конкрементов. Также следует отметить, что после цистолитотрипсии трансуретральным способом могут возникать сложности с удалением фрагментов конкремента в связи с величиной средней доли предстательной железы наряду с неоднократным извлечением фрагментов камней непосредственно по уретре, что в свою очередь повышает риск травматизации мочевого пузыря и уретры. Проведение чрескожной цистолитотрипсии в отличие от трансуретральной цистолитотрипсии несёт за собой меньшие риски послеоперационных осложнений, в значительной степени это связано с тем, что многократное извлечение частей конкрементов из мочевого пузыря проводится через тубус нефроскопа, установленный чрескожно в мочевой пузырь. В части случаев у пациентов с сопутствующей патологией имеется ранее установленный цистостомический катетер, что также снижает риски интра- и послеоперационных осложнений.

Итоги проделанной нами работы показывают, что при лечении пациентов с конкрементами мочевого пузыря использование трансуретрального и перкутанного доступов является эффективным в обоих случаях, однако показатели SFR составили 100% в группе перкутанного доступа против 90% в группе пациентов с использованием трансуретрального доступа ($p > 0,05$), что достигнуто благодаря более лёгкому удалению фрагментов конкремента. Единственными зарегистрированными осложнениями в раннем послеоперационном периоде были эпизоды послеоперационной гематурии, составившие 7,6 и 13,3% случаев в I и II группах соответственно ($p > 0,05$). К отсроченным осложнениям можно отнести формирование стриктур, которые мы наблюдали у 2-х пациентов через полгода после выполнения трансуретральной литотрипсии.

Полученные в ходе нашего исследования данные в целом схожи с результатами, представленными J. F. Donaldson et al. в систематическом обзоре с мета-анализом [6]. В данной работе оценены результаты перкутанной и трансуретральной цистолитотрипсии у детей и взрослых. Авторы

определили, что время продолжительности оперативного вмешательства при трансуретральном по сравнению с перкутанным доступе было меньше при использовании нефроскопа и больше — при использовании цистоскопа. Основными осложнениями при проведении перкутанной цистолитотрипсии были эпизоды гематурии, перфорации мочевого пузыря, тогда как при трансуретральном доступе — гематурия и стриктуры уретры, наблюдаемые в 3,7% случаев через 2 года после оперативного лечения камней мочевого пузыря. Резюмируя полученные результаты, авторы обзора, несмотря на сопоставимые результаты оперативного вмешательства, отдают предпочтение трансуретральной цистолитотрипсии с помощью нефроскопа за счёт меньшего риска перфорации мочевого пузыря и меньшей продолжительности оперативного вмешательства.

На пользу проведения перкутанной цистолитотрипсии указывает фактическая длительность оперативного вмешательства, которая в нашем исследовании в среднем при перкутанном доступе была меньше, чем при трансуретральном, за счёт удобства удаления фрагментов конкремента, так как при трансуретральном доступе мы использовали цистоскоп с целью снизить риск образования стриктур уретры в позднем послеоперационном периоде. Также стоит уделить внимание и послеоперационному пребыванию пациентов в стационаре: в случаях с перкутанным доступом при отсутствии необходимости установки и удаления уретрального катетера нахождение пациентов в стационаре было в среднем на 1 день меньше.

Заключение

Перкутанная цистолитотрипсия является малоинвазивным методом дробления конкрементов с минимальным риском интра- и послеоперационных осложнений. Методику можно рассматривать как предпочтительный вариант лечения крупных конкрементов мочевого пузыря. Важным фактором является то, что после проведения перкутанной цистолитотрипсии, пациент отпускается на амбулаторный этап лечения с цистостомическим катетером, который в дальнейшем может быть использован при выполнении оперативных вмешательств на предстательной железе.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Farshi A, Sari Motlagh R, Jafari Arismani R. Delivery of huge bladder stone in a thirty-five-year-old man. *Nephrourol Mon.* 2014;6(6): e20574. DOI: 10.5812/numonthly.20574.
- 2 Huang W, Cao JJ, Cao M, Wu HS, Yang YY, Xu ZM, Jin XD. Risk factors for bladder calculi in patients with benign prostatic hyperplasia. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(32): e7728. DOI: 10.1097/MD.00000000000007728.
- 3 EAU Guidelines on Urolithiasis. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978–94–92671–07–3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>. Accessed November 16, 2021
- 4 Li A, Ji C, Wang H, Lang G, Lu H, Liu S, Li W, Zhang B, Fang W. Transurethral cystolitholapaxy with the AH-1 stone removal system for the treatment of bladder stones of variable size. *BMC Urol.* 2015;15(1):9. DOI: 10.1186/s12894–015–0003-z.
- 5 Zhao J, Shi L, Gao Z, Liu Q, Wang K, Zhang P. Minimally invasive surgery for patients with bulky bladder stones and large benign prostatic hyperplasia simultaneously: a novel design. *Urol Int.* 2013;91(1):31–7. DOI: 10.1159/000350235.
- 6 Donaldson JF, Ruhayel Y, Skolarikos A, MacLennan S, Yuan Y, Shepherd R, Thomas K, Seitz C, Petrik A, Türk C, Neisius A. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. *Eur Urol.* 2019;76(3):352–367. DOI: 10.1016/j.euro.2019.06.018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марлен Эскендерович Топузов — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-7765-0122>
e-mail: martop@mail.ru

Станислав Михайлович Басок — врач-уролог Клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2173-7485>
e-mail: stas_basok@mail.ru

Пётр Владимирович Кустов — аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-4075-3205>
e-mail: wisttut@gmail.com

Осман Арсланбекович Абинов — клиническийординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1510-7612>
e-mail: osmanabinov1111@mail.ru

REFERENCES

- 1 Farshi A, Sari Motlagh R, Jafari Arismani R. Delivery of huge bladder stone in a thirty-five-year-old man. *Nephrourol Mon.* 2014;6(6): e20574. DOI: 10.5812/numonthly.20574.
- 2 Huang W, Cao JJ, Cao M, Wu HS, Yang YY, Xu ZM, Jin XD. Risk factors for bladder calculi in patients with benign prostatic hyperplasia. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(32): e7728. DOI: 10.1097/MD.00000000000007728.
- 3 EAU Guidelines on Urolithiasis. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978–94–92671–07–3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>. Accessed November 16, 2021
- 4 Li A, Ji C, Wang H, Lang G, Lu H, Liu S, Li W, Zhang B, Fang W. Transurethral cystolitholapaxy with the AH-1 stone removal system for the treatment of bladder stones of variable size. *BMC Urol.* 2015;15(1):9. DOI: 10.1186/s12894–015–0003-z.
- 5 Zhao J, Shi L, Gao Z, Liu Q, Wang K, Zhang P. Minimally invasive surgery for patients with bulky bladder stones and large benign prostatic hyperplasia simultaneously: a novel design. *Urol Int.* 2013;91(1):31–7. DOI: 10.1159/000350235.
- 6 Donaldson JF, Ruhayel Y, Skolarikos A, MacLennan S, Yuan Y, Shepherd R, Thomas K, Seitz C, Petrik A, Türk C, Neisius A. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. *Eur Urol.* 2019;76(3):352–367. DOI: 10.1016/j.euro.2019.06.018.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marlen E. Topuzov — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St.Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7765-0122>
e-mail: martop@mail.ru

Stasislav M. Basok — M.D.; Urologist, Peter the Great Clinic, Mechnikov North-Western State Medical University,
St.Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2173-7485>
e-mail: stas_basok@mail.ru

Peter V. Kustov — M.D.; Postgrad. student, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St.Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4075-3205>
e-mail: wisttut@gmail.com

Osman A. Abinov — Resident, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St.Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1510-7612>
e-mail: osmanabinov1111@mail.ru



Состояние калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных локализованным раком почки

© Наталья Д. Ушакова^{1,2}, Елена М. Франциянц¹, Дмитрий А. Розенко¹,
Наталья Н. Попова^{1,2}, Егор А. Марыков¹, Андрей Д. Розенко²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

² ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Аннотация

Введение. Развитие злокачественного новообразования почки закономерно влияет на её функциональное состояние. При формировании опухоли происходит разрушение почечной ткани либо путём прямой инвазии в паренхиму, либо вследствие механического изменения архитектуры почки в результате сдавливания почечной паренхимы, собирательных трубочек, канальцев и нефронов. Кроме того, раковая опухоль может секретировать биологически активные вещества, которые в свою очередь оказывают опосредованное отрицательное влияние на функциональное состояние органа. В настоящее время установлена важная роль в развитии нефропатии различного генеза калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системам. Вместе с тем их роль в формировании нарушений функционального состояния почек при опухолевом повреждении не изучена.

Цель исследования. Изучить изменения компонентов калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем при локализованном раке почки.

Материалы и методы. Обследовали 45 больных с диагнозом рак почки T1N0M0 и 13 здоровых людей без онкологических заболеваний. Определение компонентов исследуемых систем проводили кинетическим методом после хроматографии плазмы крови и мочи на ДЭАЭ-сефадексе А-50 (Amersham Biosciences Corp., Швеция). Показатели ангиотензина-1, ренина, альдостерона и кортизола изучали непрямой методом радиоиммунного анализа. Статистическую обработку проводили с использованием программы StatSoft Statistica 8.0 (StatSoft Inc., IBM Corp., США) с применением критериев Стьюдента-Фишера. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Развитие рака почки сопровождается повышением активности калликреина в 2,3 раза и других трипсиновых протеаз с существенным дефицитом их ингибиторов на фоне снижения соотношения кортизол/ренин в 1,3 раза с повышением значения коэффициентов взаимодействия ренин/ангиотензин-I в 2,9 раза, кортизол/ангиотензин-I — в 2,3 раза по сравнению с нормальными значениями этих показателей ($p < 0,05$).

Заключение. Почечно-клеточный рак сопровождается нарушением локального метаболизма с формированием тубулоинтерстициальной дисфункции и смещением протеиназо-ингибиторного равновесия в сторону активации протеолиза.

Ключевые слова: калликреин-кининовая система; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; локализованный рак почки

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено этическим комитетом Ростовского научно-исследовательского онкологического института (Протокол № 24 от 27 ноября 2016 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: Н.Д. Ушакова — интерпретация результатов исследования, консультация; Е.М. Франциянц — научное редактирование текста; Д.А. Розенко — разработка дизайна исследования, анализ данных; Н.Н. Попова — обзор публикаций по теме исследования, написание статьи; Е.А. Марыков — обработка и анализ данных; А.Д. Розенко — клиническое сопровождение исследования; формирование групп и сбор данных.

✉ Автор, ответственный за переписку: Наталья Николаевна Попова; e-mail: natalyaanest@mail.ru

Поступила в редакцию: 07.04.2021. Принята к публикации: 12.10.2021. Опубликована: 26.12.2021.

Для цитирования: Ушакова Н.Д., Франциянц Е.М., Розенко Д.А., Попова Н.Н., Марыков Е.А., Розенко А.Д. Состояние калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных локализованным раком почки. *Вестник урологии*. 2021;9(4):101–110. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–101–110.

The functional state of the kallikrein-kinin and renin-angiotensin-aldosterone systems in patients with localized kidney cancer

© Nataliya D. Ushakova^{1,2}, Elena M. Frantsiyants¹, Dmitriy A. Rozenko¹,
Nataliya N. Popova^{1,2}, Egor A. Marykov¹, Andrey D. Rozenko²

¹ National Medical Research Centre for Oncology
344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, 63 14th Liniya St.

² Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevskiy Ln.

Abstract

Introduction. The development of a malignant tumor naturally affects renal function. During tumor formation, the renal tissue is destructed either by direct invasion into the parenchyma, or by mechanical change in the renal architecture caused by compression of the renal parenchyma, collecting ducts, tubules, and nephrons. In addition, a tumor can secrete biologically active substances, which have an indirect negative influence the functional state of the organ. Currently, it has been established that kallikrein-kinin and renin-angiotensin-aldosterone systems play an important role in the development of nephropathy of various genesis. At the same time, these systems' role in the development of renal function disorders in the setting of tumor damage has not yet been studied.

Purpose of the study. To study changes in the components of the kallikrein-kinin and renin-angiotensin-aldosterone systems in the case of localized kidney cancer.

Materials and methods. Forty-five patients diagnosed with T1N0M0 kidney cancer and 13 relatively healthy patients without cancer were examined. The determination of the components of the systems under study was carried out by the kinetic method after chromatography of blood plasma and urine using DEAE-Sephadex A-50 (Amersham Biosciences Corp., Sweden). The indices of angiotensin-1, renin, aldosterone, and cortisol were studied by an indirect method of radioimmunoassay. Statistical processing was carried out using Statistica 8.0 software (StatSoft Inc., IBM Corp., USA) by means of the Student-Fisher test ($p < 0.05$).

Results. The development of kidney cancer is accompanied by a 2.3-fold increase in the activity of kallikrein and other trypsin proteases with a significant deficiency of their inhibitors ($p < 0.05$). Against this background, there is a 1.3-fold decrease in the cortisol/renin ratio from a 2.9-fold and 2.3-fold increase in the values of the renin/angiotensin-I and cortisol/angiotensin-I interaction ratios, respectively, compared with the normal values of these indicators ($p < 0.05$).

Conclusions. Renal cell carcinoma is accompanied by trespassing of local metabolism with the formation of tubulointerstitial dysfunction and a shift of the proteinase-inhibitory balance towards proteolytic activation.

Keywords: kallikrein-kinin system; renin-angiotensin-aldosterone system; localized kidney cancer

Financing. The study was supported by the National Medical Research Center for Oncology. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval. The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov Research Oncological Institute (Protocol No. 24 dated November 27, 2016). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contributions: Nataliya D. Ushakova — data analysis, critical review; Elena M. Frantsiyants — scientific editing; Dmitriy A. Rozenko — research conception, research design development, data analysis; Nataliya N. Popova — literature review, drafting the manuscript; Egor A. Marykov — data analysis, data interpretation; Andrey D. Rozenko — data acquisition, research design development, clinical support.

✉ **Corresponding author:** Nataliya N. Popova; e-mail: natalyaanest@mail.ru

Received: 04/07/2021. **Accepted:** 10/12/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Ushakova N.D., Frantsiyants E.M., Rozenko D.A., Popova N.N., Marykov E.A., Rozenko A.D. The functional state of the kallikrein-kinin and renin-angiotensin-aldosterone systems in patients with localized kidney cancer. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):101–110. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-101-110.

Введение

В настоящее время известно, что формирование злокачественного новообразования в почке закономерно влияет на её функциональное состояние. Взаимосвязь нарушений почечной функции и онкогенеза может быть обусловлена комбинацией нескольких механизмов. При формировании опухоли происходит разрушение почечной ткани либо путем прямой инвазии в паренхиму,

либо вследствие механического изменения архитектуры почки в результате сдавливания почечной паренхимы, собирательных трубочек, канальцев и нефронов. Кроме того, раковая опухоль может секретировать биологически активные вещества, которые в свою очередь оказывают опосредованное отрицательное влияние на функциональное состояние органа [1, 2].

При развитии опухоли в почечной парен-

химе в первую очередь страдает структурно-функциональная единица почки нефрон. При этом значительную роль в формировании нефропатии играет калликреин-кининовая система (ККС) [3]. Она является функциональным посредником между системами свёртывания крови и фибринолиза, способствует активации системы комплемента и ренин-ангиотензивной системы. ККС влияет на состояние микроциркуляции, почечную экскрецию электролитов и воды, способствует высвобождению биологически активных веществ, участвует в регулировании общего системного и локального почечного кровотока и т. д. Резкое повышение калликреина или недостаточность ингибиторного потенциала крови могут быть причиной возникновения порочного круга, поддерживающего либо усиливающего патологические реакции на системном и локальном уровнях. Дисбаланс между активностью протеолитических ферментов и ингибиторов протеолиза во многом определяет конечный эффект действия ККС, её адаптационную, патогенетическую роль при различных тубулоинтерстициальных заболеваниях почек [4, 5, 6, 7]. Вместе с тем роль изменений почечной калликреин-кининовой системы в формировании нарушений функционального состояния почек при опухолевом повреждении не изучена.

В настоящее время существенное значение в формировании функциональных нарушений почек различного генеза придаётся ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), которая непосредственно участвует в регуляции клубочковой фильтрации. Так, ренин оказывает влияние на запуск каскада реакций с образованием ангиотензинов, которые обладают сосудосуживающим действием, уменьшая объём крови в фильтрационном барьере нефрона, и стимулируют синтез альдостерона. Секретция ренина в большей части контролируется эндокринным механизмом обратной связи с непосредственным активирующим действием калликреина [5, 8]. Ангиотензин-превращающие ферменты (АПФ) преобразуют ангиотензин-I в ангиотензин-II с одновременным разрушением брадикинина, который обладает сосудорасширяющим и гипотензивным действием. Альдостерон образуется в клубочковой зоне коры надпочечников участвует в регуляции баланса ионов K^+ , Na^+ , H^+ и NH_4^+ [9]. Доказанным фактом является

роль кортизола при злокачественных новообразованиях, который активирует эндогенные защитные механизмы и в то же время сдерживает эти же механизмы, чтобы предупредить чрезмерную реакцию, приводящую к повреждению или гибели клеток [10].

В ряде исследований показано, что развитие структурно-функциональных нарушений органа неизбежно ассоциируется со сложными и, возможно, разнонаправленными изменениями различных компонентов РААС. При этом результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что альдостерон, ангиотензин-I и ренин могут быть существенными независимыми факторами развития и прогрессирования почечных нарушений [11, 12, 13]. Следует подчеркнуть, что РААС и ККС «работают» в тесном контакте, уравнивая друг друга благодаря общим для них ферментам — плазменным калликреинам и кининазам [14].

Цель исследования: изучить изменения компонентов калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем при локализованном раке почки.

Материалы и методы

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «Ростовского научно-исследовательского онкологического института», который с 2020 года является «Национальным медицинским исследовательским центром онкологии» МЗ России (Протокол № 24 от 27.11.2016 года). Критерии включения в исследование — возраст старше 18 лет, нормальные показатели креатинина крови и/или скорости клубочковой фильтрации, отсутствие декомпенсированной сопутствующей патологии. Критерии исключения — возраст до 18 лет, исходно повышенный уровень креатинина крови и/или сниженная скорость клубочковой фильтрации, декомпенсированная сопутствующая патология.

Основную группу исследования составили 45 больных (25 мужчин и 20 женщин) с диагнозом рак почки в стадии $T_1N_0M_0$, находившихся на обследовании и лечении в период с 2016 по 2018 годы. Средний возраст пациентов в группе составил $55,6 \pm 7,8$ года. В контрольную группу вошли 13 относительно здоровых мужчин и женщин без онкологических заболеваний, средний возраст которых составил $54,2 \pm 6,9$ года.

Группы исследования по возрасту, полу, наличию в анамнезе клинически значимых сопутствующих соматических заболеваний были сопоставимы. Все больные и относительно больные люди дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Наряду с общеклиническим обследованием всем больным проводили исследование компонентов ККС и РААС. Показатели калликреина определяли кинетическим методом после хроматографии плазмы крови и мочи на ДЭАЭ-сефадексе А-50 (Amersham Biosciences Corp., Швеция) с последующей оценкой его активности в реакции с этиловым эфиром N- α -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) в качестве субстрата (Sigma-Aldrich Pty Ltd., США). Содержание прекалликреина исследовали в той же неадсорбированной фракции плазмы крови и мочи с последующей активацией прекалликреина трипсином и оценкой его количества в реакции с БАЭЭ. Активность калликреина и содержание прекалликреина выражали в миллиединицах на 1 мл плазмы крови (мед/мл), где «мед» — количество фермента, гидролизующего 1 мкМ БАЭЭ за 1 минуту при 25 °С [15]. Суммарную активность трипсиноподобных протеиназ определяли кинетическим методом, в тех же условиях, без фракционирования с субстратом БАЭЭ против того же контроля на реактивы. Активность трипсиновых протеиназ выражали в миллиэстеразных единицах (мЭЕ) гидролизованного БАЭЭ за 1 минуту. Активность кининаразрушающего фермента карбоксипептидазы N (кининазы 1) определяли кинетическим методом в цельной плазме крови и моче по скорости гидролиза гиппурил-L-лизина в присутствии ионов кобальта в течение 20 минут при 37 °С и выражали в мкМ/мл исследуемой жидкости за 1 минуту (плазма крови, моча) [15]. Измерение кинетики реакций выполняли на двухлучевом спектрофотометре «HITACHI U-2900 IIO UV Solutions» («Hitachi», Япония) в термостатированных кюветах. Определение ингибиторов α -1-протеиназного ингибитора и α -2-макроглобулина в плазме крови пациентов проводили методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-наборов. Показатели ангиотензина-1, ренина, альдостерона и кортизола изучали непрямым методом радиоиммунного анализа.

Методы статистической обработки. Статистическую обработку проводили с использованием программы StatSoft Statistica 8.0 (StatSoft Inc., IBM Corp., США) с применением критериев Стьюдента-Фишера. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Содержание компонентов калликреин-кининовой системы (трипсиновых протеиназ и плазменных ингибиторов протеолиза) в плазме крови у больных локализованным почечно-клеточным раком до начала противоопухолевого лечения и у здоровых людей представлены в таблице 1.

У больных ПКР зафиксированы достоверные различия в плазменном составе крови в сравнении со здоровыми людьми. Так, на фоне сниженного практически в 2 раза относительно нормальных величин содержания прекалликреина активация калликреина по сравнению с нормальными значениями была повышена в 2,3 раза ($p < 0,05$). Это сопровождалось повышенной активностью карбоксипептидаз (в 1,4 раза), являющихся ангиотензин-превращающими ферментами ($p < 0,05$).

Учитывая, что калликреин является острофазовым гликопротеином, который через брадикинин, опосредованно регулирует процесс фильтрации мочи, нами была изучена его активность в соотношениях с другими протеиназами трипсинового типа. Как видно, у больных локализованным ПКР отмечено синхронное увеличение общей активности трипсиновых протеиназ в 2,6 раза и других трипсиновых протеиназ (ТП) плазмы крови в 3,0 раза по сравнению с нормальными значениями этих показателей ($p < 0,05$). Показатели активного калликреина в общей активности трипсиновых протеиназ в среднем составляли 9%.

К наиболее значимым плазменным ингибиторам протеолитических ферментов крови относятся α -1-протеиназный ингибитор (α -1 ПИ) и α -2-макроглобулин (α -2 М), которые характеризуются взаимозаменяемостью и тормозят активность ферментов в разной степени. Как следует из приведенных данных, у больных локализованным ПКР в плазме крови наблюдали снижение активности α -1-протеиназного ингибитора и α -2-макроглобулина в 2,3 и 1,9 раза соответственно в сравнении с нормальными

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 1. Показатели калликреин-кининовой системы в плазме крови у больных локализованным раком почки до начала лечения и здоровых людей ($M \pm m$, min — max)

Table 1. Serum indicators of the kallikrein-kinin system in patients with localized kidney cancer before treatment and healthy participants ($M \pm m$, min — max)

Показатель Indicator	Здоровые Healthy (n = 17)	Рак почки Kidney cancer (n = 45)	p
Прекалликреин (Ед/мл) Prekallikrein (U/ml)	276,7 ± 19,1	136,1 ± 10,21 ¹ (61,2–181,8)	0,01
Калликреин (Ед/мл) Kallikrein (U/ml)	48,4 ± 3,1	108,2 ± 9,7 ¹ (149,0–998,8)	0,03
Ангиотензин-превращающие ферменты (мкМ/мл) Angiotensin converting enzymes (μM/ml)	0,680 ± 0,10	0,980 ± 0,10 ¹ (0,7–1,2)	0,02
Общая активность трипсиновых протеиназ (Ед/мл) Total activity of trypsin proteinases (U/ml)	389,0 ± 25,1	1104,0 ± 96,7 ¹ (774–1188)	0,02
Трипсиновые протеиназы (Ед/мл) Trypsin proteinases (U/ml)	349,4 ± 23,4	1049,0 ± 69,1 ¹ (473,8–1584)	0,02
α-1-протеиназный ингибитор (ИЕ/мл) α-1-proteinase inhibitor (IU/ml)	25,2 ± 1,5	11,0 ± 0,9 ¹ (6,8–13,7)	0,01
α-2-макроглобулин (ИЕ/мл) α-2-macroglobulin (IU/ml)	4,566 ± 0,400	1,984 ± 0,200 ¹ (1,7–2,98)	0,01
Коэффициенты взаимодействия Interaction coefficients			
ПК/К PK/K	6,2 ± 0,4	1,4 ± 0,1 ¹	0,02
К/АПФ K/ACE	69,5 ± 4,1	98,6 ± 8,7 ¹	0,02
ОАТП/К TATP/K	8,1 ± 0,5	11,1 ± 1,0 ¹	0,01
К/α-2 М K/α-2 M	10,5 ± 0,7	50,5 ± 4,1 ¹	0,03
α-1 ПИ/α-2 М α-1PI/α-2 M	7,1 ± 0,3	5,3 ± 0,5 ¹	0,02

Примечания: 1)¹ — достоверность отличий в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$). 2) ПК — прекалликреин; К — калликреин; АПФ — ангиотензин-превращающие ферменты; ОАТП — общая активность трипсиновых протеиназ; ТП — трипсиновые протеиназы; α-1 ПИ — α-1-протеиназный ингибитор; α-2 М — α-2-макроглобулин; ИЕ — ингибиторные единицы.

Notes: 1)¹ — significant differences in comparison with healthy participants ($p < 0,05$). 2) PK — prekallikrein; K — kallikrein; ACE — angiotensin converting enzymes; OATP — total activity of trypsin proteinases; TP — trypsin proteinases; α-1PI — α-1-proteinase inhibitor; α-2M — α-2-macroglobulin; IE — inhibitor units.

значениями ($p < 0,05$). Формирование протеиназо-ингибиторного дисбаланса с активацией процессов протеолиза подтверждено более высоким значением коэффициента взаимодействия калликреин/α-2 М и низким — α-1 ПИ/α-2 М в сравнении с нормальными показателями ($p < 0,05$).

При исследовании изучаемых показателей в моче картина изменений была идентична изменениям в крови (табл. 2). Исходный уровень калликреина в моче больных ПКР в 3,8 раза

и прекалликреина в 1,6 раза выше в сравнении с группой здоровых ($p < 0,05$). Абсолютные значения трипсиновых протеаз были значительно выше у больных ПКР, а показатели ингибиторов протеолиза — ниже по сравнению с нормальными показателями. Общая активность трипсиновых протеаз превышала значение доноров в 2,4 раза, трипсиновые протеиназы увеличены в среднем в 2 раза ($p < 0,05$). Также у этих больных отмечали более высокие коэффициенты ТП/α-1 ПИ и калликреин/α-2 М.

Таблица 2. Показатели калликреин-кининовой системы в моче у больных локализованным раком почки до начала лечения и здоровых людей ($M \pm m$, min — max)

Table 2. Urine indicators of the kallikrein-kinin system in patients with localized kidney cancer before treatment and healthy respondents ($M \pm m$, min — max)

Показатель <i>Indicator</i>	Здоровые <i>Healthy</i> (n = 17)	Рак почки <i>Kidney cancer</i> (n = 45)	p
Прекалликреин (Ед/мл) <i>Prekallikrein (U/ml)</i>	253,4 ± 17,2	409,7 ± 30,8 ¹ (356,3–508,1)	0,01
Калликреин (Ед/мл) <i>Kallikrein (U/ml)</i>	54,4 ± 3,3	212,6 ± 16,6 ¹ (196,3–261,8)	0,01
Ангиотензин-превращающие ферменты (мкМ/мл) <i>Angiotensin converting enzymes (μM/ml)</i>	0,431 ± 0,03	1,243 ± 0,09 ¹ (1,0–1,4)	0,03
Общая активность трипсиновых протеиназ (Ед/мл) <i>Total activity of trypsin proteinases (U/ml)</i>	486,5 ± 30,2	1202,0 ± 91,3 ¹ (744–2958)	0,01
Трипсиновые протеиназы (Ед/мл) <i>Trypsin proteinases (U/ml)</i>	434,1 ± 27,4	988,4 ± 72,1 ¹ (657–1489)	0,02
α-1-протеиназный ингибитор (ИЕ/мл) <i>α-1-proteinase inhibitor (IU/ml)</i>	31,8 ± 2,1	15,9 ± 1,4 ¹ (8,2–24,6)	0,01
α-2-макроглобулин (ИЕ/мл) <i>α-2-macroglobulin (IU/ml)</i>	7,480 ± 0,50	5,407 ± 0,40 ¹ (2,6–6,3)	0,01
Коэффициенты взаимодействия <i>Interaction coefficients</i>			
ПК/К <i>PK/K</i>	5,7 ± 0,4	1,9 ± 0,2 ¹	0,03
К/АПФ <i>K/ACE</i>	127,0 ± 8,2	171,5 ± 14,4 ¹	0,01
ОАТП/К <i>TATP/K</i>	11,2 ± 0,8	5,6 ± 0,5 ¹	0,02
К/α-2 М <i>K/α-2 M</i>	10,8 ± 0,7	39,6 ± 2,9 ¹	0,02
α-1 ПИ/α-2 М <i>α-1 PI/α-2 M</i>	4,2 ± 0,3	3,2 ± 0,2 ¹	0,01
ТП/α-1 ПИ <i>TP/α-1 PI</i>	13,7 ± 0,9	74,5 ± 5,5 ¹	0,03

Примечания: 1)¹ — достоверность отличий в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$). 2) ПК — прекалликреин; К — калликреин; АПФ — ангиотензин-превращающие ферменты; ОАТП — общая активность трипсиновых протеиназ; ТП — трипсиновые протеиназы; α-1 ПИ — α-1-протеиназный ингибитор; α-2 М — α-2-макроглобулин; ИЕ — ингибиторные единицы.

Notes: 1)¹ — significant differences in comparison with healthy participants ($p < 0,05$). 2) PK — prekallikrein; K — kallikrein; ACE — angiotensin converting enzymes; OATP — total activity of trypsin proteinases; TP — trypsin proteinases; α-1 PI — α-1-proteinase inhibitor; α-2M — α-2-macroglobulin; IE — inhibitor units.

Результаты исследования показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кортизола у больных ПКР до начала противоопухолевого лечения и здоровых представлены в таблице 3.

Согласно результатам исследования, у всех больных, вошедших в настоящее исследование, на фоне снижения соотношения кортизол/ренин в 1,3 раза регистрировали повышенные значения коэффициентов

взаимодействия ренин/АТ-І в 2,9 раза, кортизол/ангиотензин-І — в 2,3 раза и альдостерон/ангиотензин-І — в 1,2 раза по сравнению с нормальными значениями этих показателей ($p < 0,05$).

Обсуждение

Впервые у больных локализованным почечно-клеточным раком проведено комплексное исследование компонентов кал-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 3. Показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кортизола у больных локализованным раком почки до начала лечения и здоровых людей ($M \pm m$, min — max)

Table 3. Serum indicators of the renin-angiotensin-aldosterone system and cortisol in patients with localized kidney cancer before treatment and in healthy participants ($M \pm m$, min — max)

Показатель Indicator	Здоровые Healthy (n = 17)	Рак почки Kidney cancer (n = 45)	p
Ренин (нг/мл/час) Renin (ng/ml/h)	0,649 ± 0,059	2,100 ± 0,160 ¹ (0,2–2,9)	0,02
АТ-I (нг/мл) AT-I (ng/ml)	0,224 ± 0,019	0,289 ± 0,029 ¹ (0,15–0,41)	0,02
Альдостерон (пг/мл) Aldosterone (pg/ml)	28,09 ± 2,80	45,69 ± 3,78 ¹ (19,4–136)	0,01
Кортизол (мм/л) Cortisol (mm/L)	386,9 ± 24,2	743,2 ± 57,1 ¹ (584–12-68,5)	0,01
Коэффициенты взаимодействия Interaction coefficients			
К/Ренин K/Renin	75,1 ± 0,5	59,7 ± 7,1 ¹	0,03
Ренин/АТ-I Renin/AT-I	2,7 ± 0,3	8,3 ± 4,1 ¹	0,01
К/АТ-I K/AT-I	217,1 ± 46,1	503,1 ± 67,8 ¹	0,02
Альдостерон/АТ-I Aldosterone/AT-I	130,0 ± 44,2	152,1 ± 66,1 ¹	0,01
Кортизол/АТ-I Cortisol/AT-I	1745,0 ± 111,6	2565,0 ± 120,4 ¹	0,01

Примечание: 1)¹ — достоверность отличий в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$). 2) К — калликреин; АТ-I — ангиотензин-I.
Notes: 1)¹ — significant differences in comparison with healthy participants ($p < 0,05$). 2) K — kallikrein; AT-I — angiotensin-I.

ликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем.

В итоге проведённого исследования калликреин-кининовой системы у больных локализованным почечно-клеточным раком до проведения противоопухолевого лечения и показателями здоровых людей установлены значимые различия.

Известно, что калликреин — протеолитический фермент, который относится к сериновым протеиназам трипсинового типа с приоритетом в белковом метаболизме и реализацией с наименьшими затратами энергии в реакции протеолиза [5, 7, 16, 17]. При изучении исходных данных прекалликреина и калликреина сыворотки крови выявили показатели, которые существенно отличались от нормы более высокими значениями. Следует предположить компенсаторную направленность происходящих изменений, поскольку в условиях почечной дисфункции

повышение активности калликреина обеспечивает необходимое сохранение кровотока и экскреции натрия в жизнеспособных нефронах. По данным различных источников определено, что значительный рост калликреина и/или снижение ингибиторного потенциала крови может стать причиной возникновения патологических реакции на локальном и системном уровнях при различных тубулоинтерстициальных заболеваниях почек [4, 5, 6, 7].

В настоящее время ряд исследований отражает общий механизм гуморальной регуляции протеолитических систем при помощи ингибиторов протеиназ [4, 5, 18]. Увеличение общей активности трипсиновых протеиназ плазмы крови по сравнению с нормальными значениями, зафиксированными в нашем исследовании, согласуются с современными данными литературы о взаимозависимости всех трипсиновых протеиназ с возможностью активировать друг друга [5].

Известно, что недостаточность α -1-протеиназного ингибитора провоцирует цитолитическое действие протеиназ с нерегулируемым протеолизом и повреждением нефрона [4, 5, 16, 18]. Наши результаты исследования согласуются с данными ряда авторов, которые отмечают закономерный факт активации протеиназ трипсинового типа при патологии онкологического характера. При этом активация протеолиза и изменение протеиназо-ингибиторного равновесия крови являются факторами, способствующими нарушению целостности капиллярного эндотелия, внутреннего листка капсулы Шумлянско-Боумана и базальной мембраны [18, 19]. В результате происходящих нарушений барьерная функция для белков крови практически отсутствует. Кроме того, лизирующее действие протеиназ ингибирует канальцевую реабсорбцию, а разрушенные канальцевые структуры не препятствуют попаданию белков крови во вторичную мочу, что было зафиксировано в нашем исследовании.

В результате исследования также установлено, что у больных локализованным раком почки в крови наблюдается повышенная активность калликреина и трипсиновых протеаз с существенным дефицитом основных их ингибиторов α -1-протеиназного ингибитора и α -2-макроглобулина. Выявлен повышенный коэффициент взаимодействия калликреин/ α -2 М и снижение α -1 ПИ/ α -2 М по сравнению с группой «здоровых». Для α -2-макроглобулина характерна полифункциональность действия, так ингибитор нейтрализует активированные протеиназы крови при отсутствии резервов других плазменных ингибиторов, блокирует протеолитическую активность протеиназ всех классов. Снижение активности α -2-макроглобулина полностью нарушает физиологический баланс с процессами протеолиза в приоритете.

Результаты исследования дают осно-

вание предполагать, что эти изменения, вероятнее всего, связаны с развитием злокачественного новообразования в почке.

Функциональные нарушения в виде дисбаланса активности протеолитических ферментов и ингибиторов протеолиза определяют конечный эффект действия калликреин-кининовой системы и определяют её роль в формировании нефропатии, тем самым предопределяя прогноз и течение заболевания на этапах противоопухолевого лечения. Иными словами, функциональное состояние почечной паренхимы и выявление ранних признаков метаболической дисфункции почек в конечном счёте может оказаться важным фактором, с точки зрения возможности развития почечной недостаточности, при проведении радикального хирургического лечения [20].

В результате исследования установлено, что у всех больных ПКР уровни ренина, ангиотензина-I, альдостерона, кортизола в крови по сравнению с нормальными показателями были значительно повышены, что, вероятно, является закономерной компенсаторной реакцией в ответ на стресс, связанный с развитием онкологического процесса.

Выявленные в исследовании изменения равновесия в соотношениях компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кортизола свидетельствуют о нарушении регуляции механизмов адаптации при почечно-клеточном раке.

Заключение

Локализованный почечно-клеточный рак сопровождается формированием тубуло-интерстициальной дисфункции, смещением протеиназо-ингибиторного равновесия в сторону активации протеолиза, дисрегуляцией механизмов адаптации, нарушением локального метаболизма в почках.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Комяков Б. К., Шломин В. В., Гулиев Б. Г., Замятнин С. А., Гончар И. С., Товстуха Д. В. Резекция опухоли почки in situ в условиях ее длительной ишемии. *Онкоурология*. 2014;10(2):22–25. DOI: 10.17650/1726–9776–2014–10–2–22–25.
- 2 Donin NM, Suh LK, Barlow L, Hruby GW, Newhouse J, McKiernan J. Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012;109(3):379–83. DOI: 10.1111/j.1464–410X.2011.10331.x.

REFERENCES

- 1 Komyakov B. K., Shlomin V. V., Guliev B. G., Zamyatin S. A., Gonchar I. S., Tovstukha D. V. In situ renal tumor resection during its long-term ischemia. *Cancer Urology*. 2014;10(2):22–25. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726–9776–2014–10–2–22–25.
- 2 Donin NM, Suh LK, Barlow L, Hruby GW, Newhouse J, McKiernan J. Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012;109(3):379–83. DOI: 10.1111/j.1464–410X.2011.10331.x.

- 3 Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., А.Н. Шевченко И.В.К., Трипитаки Л.К. Экспрессия маркеров неопластического и фибринолитического системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):20–23. eLIBRARY ID: 23909234.
- 4 Kayashima Y, Smithies O, Kakoki M. The kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):92–6. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834d54b1.
- 5 Яровая Г.А., Нешкова А.Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее (к 90-летию открытия системы). *Биоорганическая химия*. 2015;41(3):275–291. DOI: 10.7868/S0132342315030112.
- 6 Maslov A.A., Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L., Malinin S.A. Trypsin-like proteinases, kinin system and inhibitors in blood plasma of patients with stomach cancer or splenic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15suppl):e15102-e15102.
- 7 Avgeris M, Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs) as emerging therapeutic targets: focus on prostate cancer and skin pathologies. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(7):801–18. DOI: 10.1517/14728222.2016.1147560.
- 8 Zou X, Zhang XX, Liu XY, Li R, Wang M, Wu WJ, Sui Y, Zhao HL. Renal kallikrein activation and renoprotection after dual blockade of renin-angiotensin system in diet-induced diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2015;2015:310645. DOI: 10.1155/2015/310645.
- 9 Шарাপова В.И., Титова В.Г., Потеряева О.Н. *Биохимия гормонов и гормоноподобных регуляторов*. Новосибирск: НГМУ; 2012.
- 10 Sannes TS, Jensen SE, Dodd SM, Kneipp SM, Garey Smith S, Patidar SM, Marsiske MM, Lutgendorf SM, Morgan LS, Pereira DB. Depressive symptoms and cortisol variability prior to surgery for suspected endometrial cancer. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(2):241–9. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.06.001.
- 11 Карабаева А.Ж., Каюков И.Г., Есаян А.М., Смирнов А.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2006;10(4):43–47. eLIBRARY ID: 11637278.
- 12 Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1689–97. DOI: 10.1056/NEJMra000050.
- 13 Nishi EE, Bergamaschi CT, Campos RR. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. *Exp Physiol*. 2015;100(5):479–84. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079889.
- 14 Alpern R.J., Orson W., Moe O.W., Caplan M., Eds. *Seldin and Giebisch's/The Kidney. Physiology & Pathophysiology*. 2 vol. set, 5ed. Elsevier; 2013.
- 15 Пасхина Т.С. *Современные методы диагностики в биохимии*. М.: Медицина. 1987.
- 16 Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Кит О.И., Розенко Д.А., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Погорелова А.Ю., Черярина Н.Д., Козлова Л.С. Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака. *Общая реаниматология*. 2017;13(6):38–47. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-38-47.
- 17 Borjesson CA, Michael IP, Komatsu N, Jayakumar A, Kapadia R, Clayman GL, Sotiropoulou G, Diamandis EP. A potential role for multiple tissue kallikrein serine proteases in epidermal desquamation. *J Biol Chem*. 2007;282(6):3640–52. DOI: 10.1074/jbc.M607567200.
- 3 Kit O.I., Franciyanc E.M., Dimiriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Neovascularization and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Experimental & clinical urology*. 2015;(1):20–23. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23909234.
- 4 Kayashima Y, Smithies O, Kakoki M. The kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):92–6. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834d54b1.
- 5 Yarovaya G.A., Neshkova E.A. Kallikrein Kinin System. Long History and Present. (To 90th Anniversary of Discovery of the System). *Bioorganicheskaya khimiya*. 2015;41(3):275–291. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0132342315030112.
- 6 Maslov A.A., Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L., Malinin S.A. Trypsin-like proteinases, kinin system and inhibitors in blood plasma of patients with stomach cancer or splenic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15suppl):e15102-e15102.
- 7 Avgeris M, Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs) as emerging therapeutic targets: focus on prostate cancer and skin pathologies. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(7):801–18. DOI: 10.1517/14728222.2016.1147560.
- 8 Zou X, Zhang XX, Liu XY, Li R, Wang M, Wu WJ, Sui Y, Zhao HL. Renal kallikrein activation and renoprotection after dual blockade of renin-angiotensin system in diet-induced diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2015;2015:310645. DOI: 10.1155/2015/310645.
- 9 Sharapova V.I., Titova V.G., Poteryaeva O.N. *Biochemistry of hormones and hormone-like regulators*. Novosibirsk: NGMU; 2012. (In Russ.).
- 10 Sannes TS, Jensen SE, Dodd SM, Kneipp SM, Garey Smith S, Patidar SM, Marsiske MM, Lutgendorf SM, Morgan LS, Pereira DB. Depressive symptoms and cortisol variability prior to surgery for suspected endometrial cancer. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(2):241–9. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.06.001.
- 11 Karabaeva A.Zh., Kayukov I.G., Essaia A.M., Smirnov A.V. Renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2006;10(4):43–47. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11637278.
- 12 Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1689–97. DOI: 10.1056/NEJMra000050.
- 13 Nishi EE, Bergamaschi CT, Campos RR. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. *Exp Physiol*. 2015;100(5):479–84. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079889.
- 14 Alpern R.J., Orson W., Moe O.W., Caplan M., Eds. *Seldin and Giebisch's/The Kidney. Physiology & Pathophysiology*. 2 vol. set, 5ed. Elsevier; 2013.
- 15 Paskhina TS. *Modern diagnostic methods in biochemistry*. Moscow: Medicine; 1987. (In Russ.).
- 16 Frantsiyants E.M., Ushakova N.D., Kit O.I., Rozenko D.A., Dimitriadi S.N., Shevchenko A.N., Pogorelova Y.Yu., Cheryarina N.D., Kozlova L.S. The Dynamics of Acute Renal Impairment Markers During a Surgery for Kidney Cancer. *General Reanimatology*. 2017;13(6):38–47. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-38-47
- 17 Borjesson CA, Michael IP, Komatsu N, Jayakumar A, Kapadia R, Clayman GL, Sotiropoulou G, Diamandis EP. A potential role for multiple tissue kallikrein serine proteases in epidermal desquamation. *J Biol Chem*. 2007;282(6):3640–52. DOI: 10.1074/jbc.M607567200.

- 18 Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Джабаров Ф.Р., Розенко Л.Я., Колычева Е.В., Чугунова Н.С. Исследование трипсиноподобных протеиназ и их ингибиторов в плазме крови больных раком носоглотки в динамике лучевого лечения. *Паллиативная медицина*. 2013;(1):31–36. eLIBRARY ID: 18925166.
- 19 Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364–89. DOI: 10.1210/jc.2015–1710.
- 20 Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. *Онкоурология*. 2015;11(3):34–39. DOI: 10.17650/1726–9776–2015–11–3–34–39.
- 18 Frantziyantz E.M., Kozlova L.S., Dzhabarov F.R., Rosenko L.Y., Kolycheva E.V., Chugunova N.S. Study of tripsin-like proteinases and their inhibitors in patients with cancer of nasopharynx in the dynamics of radiotherapy. *Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2013;(1):31–36. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18925166.
- 19 Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364–89. DOI: 10.1210/jc.2015–1710.
- 20 Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients with renal cancer. *Cancer Urology*. 2015;11(3):34–39. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726–9776–2015–11–3–34–39.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Дмитриевна Ушакова — доктор медицинских наук, профессор; врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, заведующая кабинетом экстракорпоральной гемокоррекции ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>
e-mail: ndu2000@rambler.ru

Франциянц Елена Михайловна — доктор биологических наук, профессор; заместитель генерального директора по науке ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
e-mail: super.gormon@yandex.ru

Дмитрий Александрович Розенко — кандидат медицинских наук; заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>
e-mail: rz067@yandex.ru

Наталья Николаевна Попова — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>
e-mail: natalyaanest@mail.ru

Егор Андреевич Марыков — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8516-9646>
e-mail: dr.egoeandreevich@gmail.ru

Андрей Дмитриевич Розенко — ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4957-7997>
e-mail: adrozenkot@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nataliya D. Ushakova — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Division; Head, Extracorporeal Hemocorrection Unit, National Medical Research Centre for Oncology; Prof., Dept. of Anesthesiology and Reanimatology, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>
e-mail: ndu2000@rambler.ru

Elena M. Frantsiyants — Dr.Sc. (Biol), Full Prof.; Deputy General Director for Science, National Medical Research Center for Oncology
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
e-mail: super.gormon@yandex.ru

Dmitry A. Rozenko — M.D., Cand.Sc. (Med); Head, Anesthesiology and Intensive Care Division, National Medical Research Centre for Oncology
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>
e-mail: rz067@yandex.ru

Natalia N. Popova — M.D., Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Division, National Medical Research Centre for Oncology; Assist., Dept. of Oncology, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>
e-mail: natalyaanest@mail.ru

Egor A. Marykov — M.D., Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Division, National Medical Research Centre for Oncology
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8516-9646>
e-mail: dr.egoeandreevich@gmail.ru

Andrey D. Rozenko — Resident, Dept. of Urology and Reproductive Human Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course) Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4957-7997>
e-mail: adrozenkot@yandex.ru



Профилактика и лечение осложнений суперселективной эмболизации артерий предстательной железы у пациентов с ДГПЖ

© Борис М. Шапаров¹, Сергей А. Капранов^{2,3}, Армаис А. Камалов¹,
Валерий К. Карпов^{1,3}, Антон Г. Златовратский³

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России

117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»
119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Аннотация

Введение. Суперселективная эмболизация артерий предстательной железы (эмболизация простатических артерий, ЭПА) — современный минимально-инвазивный хирургический метод лечения гиперплазии предстательной железы, включённый в клинические рекомендации Минздрава России по лечению ДГПЖ и одобренный к применению в США и странах Европы.

Цель исследования. Провести анализ наиболее распространённых осложнений эмболизации простатических артерий и разработать меры их профилактики.

Материалы и методы. С 2013 по 2020 год ЭПА в качестве основного метода лечения ДГПЖ была применена у 168 пациентов со средним возрастом $69,3 \pm 8,1$ (53–82) года. Всем пациентам за двое суток до операции назначали антибиотикопрофилактику продолжительностью до 7–10 дней. Для катетеризации простатических артерий применяли микрокатетеры 2,0–2,8 Fr и микропроводники 4–5 Fr, а для эмболизации — гидрогелевые микросферы диаметром 100–300 μm и 300–500 μm , а также микрочастицы поливинилалкоголя (ПВА) диаметром от 100 до 500 μm .

Результаты. Билатеральная ЭПА успешно выполнена в 146 (86,9%) случаях, у 22 (13,1%) больных в связи с анатомическими особенностями произведена унилатеральная ЭПА. В 17 (10,1%) случаях осуществлена селективная ЭПА от устья, в 67 (39,9%) случаях применена суперселективная ЭПА, в 84 (50,0%) — PErFecTED-эмболизация. Наиболее частым осложнением являлась острая задержка мочи, которая отмечена у 28 (16,6%) пациентов: в 11 (6,5%) случаях потребовалась троакарная цистостомия, в 17 (10,2%) дополнительная консервативная терапия. В 23 (14,2%) случаях были выявлены осложнения, ассоциированные с непреднамеренной эмболизацией анастомозов простатических артерий: боль в прямой кишке и/или появление крови в стуле — у 19 (11,3%) пациентов, появление трофических язв на головке полового члена — у 5 (2,8%) пациентов. Помимо этого были отмечены нежелательные явления, не являющиеся осложнениями ЭПА: постэмболизационный синдром — у 50 (29,7%) пациентов, ухудшение симптомов нижних мочевых путей — у 41 (24,4%), острый эпидидимит — у 7 (4,1%), гематома в месте пункции — у 4 (2,4%).

Заключение. Суперселективная эмболизация простатических артерий может быть причиной ограниченного количества осложнений. Необходима унификация системы отчётности об осложнениях ЭПА. Антибиотикопрофилактика рекомендуется. Применение методов визуализации и рентггеннавигации позволяют сделать ЭПА более безопасной. Техника PErFecTED в комбинации с частицами маленького калибра приводит к увеличению риска осложнений. Опыт хирурга и владение специальными хирургическими приёмами имеют большое значение. Трансрадиальный доступ является перспективным, однако требуется дальнейшее наблюдение и увеличение выборок пациентов. Вопрос выбора оптимального эмболизационного препарата продолжает сохранять свою актуальность.

Ключевые слова: гиперплазия предстательной железы; эмболизация простатических артерий; суперселективная эмболизация простатических артерий; осложнения

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» (Протокол № 3/13 от 25 января 2013 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** Б. М. Шапаров — обзор публикаций по теме исследования, написание статьи; С. А. Капранов — концепция и дизайн исследования; А. А. Камалов — концепция и дизайн исследования, научное редактирование текста; В. К. Карпов, А. Г. Златовратский — сбор и анализ данных.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Борис Мурадинович Шапаров; e-mail: uroboris@mail.ru

Поступила в редакцию: 15.03.2021. **Принята к публикации:** 14.09.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Шапаров Б. М., Капранов С. А., Камалов А. А., Карпов В. К., Златовратский А. Г. Профилактика и лечение осложнений супер-селективной эмболизации артерий предстательной железы у пациентов с ДГПЖ. *Вестник урологии*. 2021;9(4):111–121. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–111–121.

Super-selective prostatic arteries embolization in patients with benign prostate hyperplasia: prevention and treatment of complications

© Boris M. Shaparov¹, Sergey A. Kapranov^{2,3}, Armais A. Kamalov¹, Valeriy K. Karpov^{1,3}, Anton G. Zlatovratskiy³

¹ Lomonosov Moscow State University
119991, Russian Federation, Moscow, 1 Leninskie gory

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)
117997, Russian Federation, Moscow, 1 Ostrovityanova St.

³ City Clinical Hospital No. 31 — Moscow Healthcare Department
119415, Russian Federation, Moscow, 42 Lobachevsky St.

Abstract

Introduction. Super-selective prostatic arteries embolization (PAE) is a modern minimally invasive surgical method for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). PAE is included in the Russian clinical guidelines for the BPH treatment and approved for use in the United States and European countries.

Purpose of the study. To analyze the most common PAE-associated complications and to develop preventive arrangements.

Materials and methods. During the period from 2013 to 2020, PAE as the main method of BPH treatment was used in 168 patients with an average age of 69.3 ± 8.1 (53–82) years. All patients underwent two-day antibiotic prophylaxis before the operation and lasted 7–10 days. For catheterization of the prostatic arteries, 2.0–2.8 Fr microcatheters and 4–5 Fr microconductors were used. For embolization, hydrogel microspheres with a diameter of 100–300 μm and 300–500 μm were used, as well as poly polyvinyl alcohol (PVA) microparticles with a diameter of 100–500 μm .

Results. Bilateral PAE was successfully performed in 146 cases; unilateral PAE was performed in 22 patients due to anatomical features. Seventeen (10.1%) PAE from the orifice, super-selective PAE was performed in 67 (39.9%) cases, the PErFecTED embolization was performed in 84 (50.0%) patients. The most common complication was acute urinary retention (AUR) in 28 (16.6%) patients: trocar cystostomy was required in 11 (6.5%) patients, AUR was resolved using conservative therapy in 17 (10.2%) patients. In 23 (14.2%) cases, complications associated with unintentional embolization of the anastomoses of the prostate arteries were identified: rectal pain and/or the appearance of blood in the stool in 19 (11.3%) patients, the appearance of trophic ulcers on the glans penis in 5 (2.8%) patients. In addition, several adverse events that were not complications were noted: postembolization syndrome in 50 (29.7%) patients, and worsening of LUTS in 41 (24.4%) patients. Seven (4.1%) patients had acute epididymitis; 4 (2.4%) patients had a hematoma at the puncture site.

Conclusion. PAE can cause a limited number of complications. It is necessary to unify the system for reporting PAE complications. Antibiotic prophylaxis is recommended. The use of visualization and X-ray navigation methods make it possible to make the PAE safer. The PErFecTED technique in combination with small particle sizes increases the risk of complications. The surgeon's experience and proficiency in special surgical techniques are essential. The transradial approach is promising, but further observation and an increase in patient samples are required. The question of choosing the optimal embolization drug continues to be relevant.

Keywords: benign prostatic hyperplasia; minimally invasive surgical methods; PAE; embolization; super-selective prostatic arteries embolization

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethical Committee of the City Clinical Hospital No. 31 — Moscow Healthcare Department (Protocol No. 3/13 signed January 25, 2013). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contributions: Boris M. Shaparov — literature review, data interpretation, drafting the manuscripts; Sergey A. Kapranov — research conception, research design development; Armais A. Kamalov — supervision, research conception, research design development, scientific editing; Valeriy K. Karpov, Anton G. Zlatovratskiy — data acquisition, data analysis, data interpretation.

✉ **Corresponding author:** Boris M. Shaparov; e-mail: uroboris@mail.ru

Received: 03/15/2021. **Accepted:** 09/14/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Shaparov B. M., Kapranov S. A., Kamalov A. A., Karpov V. K., Zlatovratskiy A. G. Super-selective prostatic arteries embolization in patients with benign prostate hyperplasia: prevention and treatment of complications. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):111–121. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–111–121.

Введение

Суперселективная эмболизация артерий предстательной железы (эмболизация простатических артерий, ЭПА) — современный минимально-инвазивный хирургический метод лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у пациентов с сопутствующими заболеваниями, исключающими выполнение традиционного эндоскопического или открытого хирургического лечения.

В России ЭПА выполняется с 2004 года, а с 2019 года она включена в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по лечению ДГПЖ¹ в качестве метода, рекомендуемого для пациентов с отягощённым соматическим статусом. В 2016 году ЭПА была одобрена FDA (Food and Drug Administration) к применению на территории США². С 2018 года ЭПА входит в перечень методов, рекомендованных NICE (National Institute for Health and Care Excellence)³ для лечения гиперплазии простаты в Великобритании.

Помимо доказанной клинической эффективности, как и любой другой хирургический метод, ЭПА может сопровождаться и рядом определенных осложнений. На основании своего опыта использования данного метода лечения у 168 пациентов в одной клинике, начиная с 2013 года, мы провели собственное исследование.

Цель исследования: провести анализ наиболее распространённых осложнений эмболизации простатических артерий и разработать меры их профилактики.

Материалы и методы

За период с 2013 по 2020 год ЭПА в качестве основного метода лечения ДГПЖ была применена у 168 пациентов со средним возрастом $69,3 \pm 8,1$ (53–82) года.

Алгоритм предоперационного обследования включал в себя: ТРУЗИ простаты, УЗИ мочевого пузыря с определением объёма остаточной мочи, определение уровня ПСА крови, урофлоуметрию, определение степени выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) с помощью опросников IPSS и QoL. Для предоперационного определения ангиоархитектоники простаты выполняли МСКТ-ангиографию или МРТ-ангиографию.

Средний объём простаты составил $98 \pm 21,2$ см³, средний объём остаточной мочи (PVR) — $117 \pm 22,7$ мл, среднее значение I-PSS — $21 \pm 3,3$, средний балл QoL — $4,6 \pm 0,8$, средняя скорость мочеиспускания (Qmax) — $6,9 \pm 2,4$ мл/с, средний ПСА — $4,9 \pm 3,1$ нг/мл. У 27 пациентов отведение мочи осуществлялось по цистостоме.

Показаниями для выполнения ЭПА являлись объём простаты более 60 см³, отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 6 месяцев, значение индексов шкалы I-PSS > 18 баллов и шкалы QoL > 3 баллов, $Q_{\max} < 13$ мл/с, острая или хроническая задержка мочи в анамнезе, наличие цистостомы.

При принятии клинического решения в сторону ЭПА обязательно учитывали невозможность выполнения традиционного оперативного лечения в связи с высоким анестезиологическим риском, отягощённым соматическим статусом, а также желанием пациента избежать открытого или трансуретрального вмешательства и сохранение антеградной эякуляции.

Противопоказаниями к применению ЭПА были лекарственная непереносимость рентгенконтрастного препарата, а также выраженный атеросклероз и сосудистые аномалии в области бифуркации аорты, наружной и внутренней подвздошных артерий.

Всем пациентам проводили антибиотико-профилактику с началом курса за двое суток до операции и длительностью в 7–10 дней. Подбор препарата осуществляли в соответствии с результатами бактериологического исследования мочи, в случае отсутствия роста патогенной флоры пациенту назначали фторхинолоны или цефалоспорины III поколения в стандартных дозировках.

Для катетеризации простатических артерий применяли микрокатетеры 2,0–2,8 Fr и микропроводники 4–5 Fr, а для эмболизации — гидрогелевые микросферы диаметром 100–300 μ m и 300–500 μ m, а также микрокатицы поливинилалкоголя (ПВА) диаметром от 100 до 500 μ m.

Методы статистического анализа. Полученные результаты вносили в электронную базу данных в программе Microsoft Office Excel 365 (Microsoft Corp., США). Использованы ме-

¹ De novo classification request for embosphere microspheres. De Novo Summary — DEN160040. August 3, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN160040.pdf

² Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. NICE Guidelines, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg611>

³ Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. NICE Guidelines, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg611>

тоды расчёта описательных статистик: частоты для качественных показателей, среднее, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения для количественных показателей. Статистическую обработку данных выполняли в программе IBM SPSS Statistica 25 (StatSoft Inc., IBM SPSS Corp., США).

Результаты

Билатеральная ЭПА была успешно выполнена в 146 (86,9%) случаях. У 22 (13,1%) больных в связи с анатомическими особенностями была произведена унилатеральная ЭПА. Односторонний трансфеморальный доступ применён в 149 (88,7%) случаях, пункция контрлатеральной бедренной артерии потребовалась 19 (11,3%) пациентам в связи с техническими трудностями. В 17 (10,1%) случаях осуществлена селективная ЭПА от устья, в 67 (39,9%) случаях применена суперселективная ЭПА, в 84 (50,0%) — PErFecTED-эмболизация.

Наиболее частым осложнением ЭПА в раннем послеоперационном периоде была острая задержка мочи (ОЗМ), наблюдавшаяся у 28 (16,6%) пациентов. В 17 (10,2%) случаях ОЗМ была разрешена на фоне консервативной терапии, а 11 (6,5%) пациентам потребовалось выполнение троакарной цистостомии.

В 23 (14,2%) наблюдениях были выявлены осложнения, ассоциированные с непреднамеренной эмболизацией анастомозов простатических артерий: боль в прямой кишке и/или появление прожилков крови в стуле — у 19 (11,3%) пациентов, появление трофических язв на головке полового члена — у 5 (2,8%) пациентов.

Помимо этого, было отмечено некоторое количество нежелательных явлений, не являющихся осложнениями ЭПА: у 50 (29,7%) пациентов были выявлены явления постэмболизационного синдрома, а у 41 (24,4%) пациента было отмечено ухудшение СНМП. Также у 7 (4,1%) пациентов был выявлен острый эпидидимит, а у 4 (2,4%) больных в месте пункции бедренной артерии отмечено образование клинически незначимой гематомы.

Обсуждение

Как и любой другой хирургический метод, суперселективная эмболизация артерий предстательной железы может быть причиной различных осложнений. Среди них наиболее частыми, по мнению X. Y. Wang et al.,

являются жжение в уретре, гематурия, гематоспермия, появление прожилков крови в стуле, острая инфекция мочевыводящих путей, острая задержка мочи и паховая гематома [1]. J. M. Pisco et al. [2] также отметили одно тяжёлое осложнение — случай острой ишемии стенки мочевого пузыря.

Осложнения ЭПА могут быть ассоциированы со следующими факторами: 1) фокальным некрозом паренхимы простаты, 2) нетаргентной эмболизацией анастомозов простатических артерий, 3) артериальным доступом, 4) избыточным рентгеновским облучением. Мы посчитали необходимым подробно остановиться на изучении каждого из этих факторов.

Фокальный некроз паренхимы простаты. Лечебный эффект суперселективной эмболизации артерий предстательной железы обеспечивается за счёт формирования в предстательной железе обширных очагов ишемического некроза (рис. 1), что обеспечивает уменьшение объёма предстательной железы и снижает стимулирующее воздействие на адренергические рецепторы в шейке мочевого пузыря [3]. Это приводит к снижению интенсивности СНМП и улучшению уродинамических показателей. Однако формирование очагового некроза не может не повлечь за собой системного и местного воспалительного ответа.

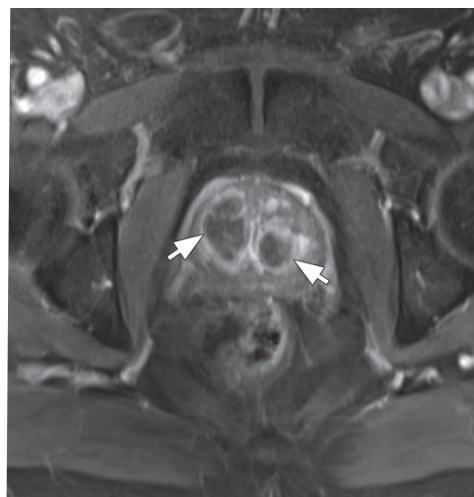


Рисунок 1. Очаги некроза в предстательной железе через 3 месяца после эмболизации простатических артерий

Figure 1. Necrotic foci in the prostate 3 months after prostatic arteries embolization

Естественным следствием некроза в толще простатической паренхимы после супер-

селективной эмболизации простатических артерий является постэмболизационный синдром (ПЭС) — системная воспалительная реакция, обусловленная ишемическим некрозом простатической паренхимы и высвобождением продуктов распада тканей, медиаторов воспаления и вазоактивных веществ [4]. Клиническими и лабораторными проявлениями этого процесса являются гипертермия, слабость, тошнота, высокий лейкоцитоз и повышение уровня С-реактивного белка. Мы не рассматриваем данное явление как осложнение.

Помимо системного ответа, фокальный некроз простатической паренхимы провоцирует также местную воспалительную реакцию, проявлениями которой являются дизурия, острая задержка мочи, гематурия, боль в промежности и инфекция нижних мочевых путей (ИМП).

Простата — орган с очень богатой иннервацией, большинство нервных волокон представляют собой норадренергические волокна, которые через альфа-1-адренорецепторы активируют сокращение гладких мышц. Этим обусловлено учащённое и urgentное мочеиспускание. Высвобождение медиаторов воспаления создаёт в простате ситуацию острого абактериального, а в части случаев — и бактериального простатита, и вызывает активацию висцеральных ноцицепторов, что является причиной болевого синдрома [5]. Сопровождающий ишемию цитотоксический отёк ткани может приводить к затруднённому мочеиспусканию вплоть до острой задержки мочи. Локальное усиление кровотока на фоне нарастающего нарушения уродинамики вызывает гематурию.

По данным систематического анализа P. Svarc et al. [6], в который вошли 32 исследования с участием 2116 пациентов, общая медианная частота встречаемости группы некроз-ассоциированных осложнений ЭПА составляет около 25,5% (12,5–45,8). Самый высокий зарегистрированный в мировой литературе уровень отдельных проявлений некроз-ассоциированных осложнений составляет 93% для дизурии [7], — 56% для болевого синдрома [8], 54% — для ухудшения СНМП [9], 45% — для гипертермии [10] и 2% — для тошноты/рвоты [9].

Частота встречаемости инфекций мочевыводящих путей, потребовавших госпитализацию по данным мировой литературы, составляет 2,7% ($\pm 3,7$) [6]. Самый высокий описанный в литературе уровень ИМП (13,8%) был за-

регистрирован в исследовании N. E. Kløw et al. [11]. Пожилой возраст, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, нарушения иммунного статуса, предшествовавшие трансуретральные вмешательства, наличие цистостомического дренажа, бактериурии и камней мочевого пузыря являются факторами риска развития инфекционных осложнений вплоть до уросепсиса [12]. A. M. Moreira et. al. [5] рекомендуют проведение антибиотикопрофилактики по результатам посева мочи или эмпирическое назначение антибактериальных препаратов перед проведением ЭПА.

В нашем исследовании мы встретились с подобными явлениями у 82 (48,8%) пациентов. Для профилактики проявлений указанной группы осложнений мы использовали антибактериальные препараты, α -адреноблокаторы, неопиоидные анальгетики, противорвотные и жаропонижающие препараты, а также ректальные свечи с НПВС. В случаях развития острой задержки мочи применяли временную установку уретрального катетера или выполняли эпицистостомию.

Нецелевая эмболизация анастомозов простатических артерий. Ввиду анатомической близости между простатой, семенными пузырьками, мочевым пузырём и прямой кишкой все эти органы имеют общий регион кровоснабжения, а питающие их артерии часто сообщаются между собой [13]. Этим объясняется распространённость нецелевой эмболизации анастомозов простатических артерий. В зависимости от локализации поражения нецелевая эмболизация может вызывать трофическое повреждение прямой кишки, мочевого пузыря, семенных пузырьков, а также головки полового члена и кожи мошонки, промежности, ягодиц [14].

При ишемическом повреждении прямой кишки [15] у пациентов отмечают боль внизу живота и в проекции прямой кишки, появление прожилков крови в стуле, диарея (рис. 2). Данное осложнение не требует активной хирургической тактики и разрешается самостоятельно в течение 10 – 14 дней на фоне симптоматической терапии неопиоидными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами.

Транзиторная ишемия стенки мочевого пузыря в результате нецелевой эмболизации пузырных артерий может проявляться в виде боли над лоном, появлением примеси крови в моче. Для диагностики данного состояния может быть применено трансректальное



Рисунок 2. Ишемическое повреждение слизистой прямой кишки после эмболизации простатических артерий: А — на 4 день; В — на 16 день

Figure 2. Ischemic lesion to the rectal mucosa after prostatic arteries embolization: A — day 4; B — day 16

или трансабдоминальное ультразвуковое исследование, ретроградная цистография, КТ и МРТ мочевого пузыря, а также цистоскопия [16]. Небольшие очаги повреждения стенки мочевого пузыря обычно протекают бессимптомно и не требуют лечения. Иногда образующиеся ишемизированные фрагменты ткани и сгустки в мочевом пузыре могут вызывать острую задержку мочи. Однако в литературе описан один эпизод развития очагового некроза стенки мочевого пузыря, потребовавший хирургической резекции [2].

Ишемическое повреждение семенных пузырьков может вызывать боль в промежности и внизу живота, болезненную эякуляцию и гематоспермию. Истинную частоту ишемического повреждения семенных пузырьков после ЭПА оценить тяжело, поскольку боль и гематоспермия могут быть обусловлены также и ишемическим некрозом в простате [17, 18]. Чтобы свести к минимуму нецелевую эмболизацию, S. Bagla et al. предложили более дистальную катетеризацию простатических артерий в случаях, когда возможно идентифицировать анастомозы, отходящие к семенным пузырькам [18].

Одним из возможных вариантов нецелевой эмболизации является закупорка артерий, питающих половой член. При данной

локализации ишемического повреждения пациенты могут отмечать боль, ишемический баланит и изъязвление слизистой головки полового члена (рис. 3). Лечение включает в себя неопиоидные анальгетики, НПВС, а также применение мазей с ГКС, вазодилататорами и гепарином [19]. Ни одного случая развития эректильной дисфункции после ЭПА до сих пор отмечено не было.



Рисунок 3. Ишемическое повреждение головки полового члена

Figure 3. Ischemic lesion to the glans penis

Также возможно и ишемическое повреждение кожи мошонки, ягодиц, перианальной области с образованием трофических язв в этих областях (рис. 4).

Одним из редких последствий непреднамеренной эмболизации анастомозов простатических артерий является ишемия лобковых костей или запирающего кольца. Данное поражение обычно протекает бессимптомно и является случайной находкой при проведении КТ или МРТ [20].

В нашем исследовании мы встретились с осложнениями, ассоциированными с нецелевой эмболизацией анастомозов простатических артерий у 23 (14,2%) пациентов. Для профилактики указанных осложнений мы использовали предоперационную визуализацию с помощью МСКТ-ангиографии. На этапе освоения методики применяли алгоритм PROVISO и установку ориентировочного

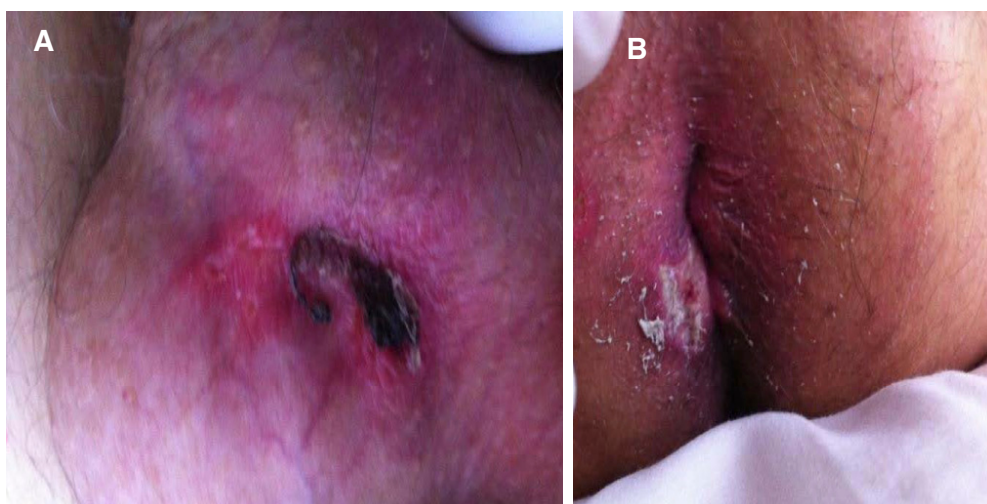


Рисунок 4. Ишемическое повреждение кожи мошонки (А) и перианальной области (В)
Figure 4. Ischemic lesion to the scrotal skin (A) and perianal region (B)

уретрального катетера. При необходимости применяли внутриаартериальное введение микродоз вазодилататоров и разобщение анастомозов с помощью микроспирали.

Осложнения артериального доступа. Доступ-ассоциированные осложнения известны медицине со времён появления ангиографии [21]. Частота встречаемости этого осложнения колеблется от 1,52 до 2,5% [14, 22].

В случаях, когда катетеризация контрлатеральной простатической артерии затруднена (рис. 5), возможно применение двухстороннего трансфеморального доступа. Это позволяет сократить время операции, снизить лучевую нагрузку, но естественным образом увеличивает вероятность развития указанного осложнения в два раза [23].

Одной из возможных опций в арсенале рентгенэндоваскулярных хирургов является

трансрадиальный доступ, в том числе и при применении ЭПА [24, 25]. Данный доступ имеет ряд преимуществ, среди которых ранняя активизация пациента, более простой гемостаз и меньшая вероятность развития осложнений. Применение данного метода может быть ограничено у пациентов с высоким ростом.

Мы не обладаем опытом применения трансрадиального доступа при выполнении ЭПА при ДГПЖ. В нашем исследовании у 4 (2,4%) пациентов было отмечено формирование клинически незначимой паховой гематомы.

Чрезмерная лучевая нагрузка. Ввиду своей технической сложности ЭПА может потребовать длительной рентгеноскопии, что повышает вероятность развития лучевых дерматитов. А. Laborda et al. [26] описали случай развития лучевого дерматита у пациента



Рисунок 5. Выраженная извитость подвздошных артерий, крайне затрудняющая селективную катетеризацию простатических артерий

Figure 5. An expressed iliac arteries tortuosity, making it extremely difficult for selective prostatic arteries catheterization

со сложной рентгенанатомией и ожирением, получившего во время выполнения ЭПА дозу облучения в 8023949 мГр/см². Осложнение разрешилось самостоятельно в течение 60 дней. Других случаев развития данного осложнения в мировой практике не описано. Мы ни разу не встретились с подобным осложнением.

Также в опубликованной медицинской литературе имеется мало данных относительно интенсивности лучевой нагрузки при выполнении ЭПА. S. Bagla et al. [27] в своём наблюдении из 72 пациентов сообщили о средней дозе облучения в 55923 мГр/см² (от 5689 до 339776 мГр/см²) при среднем времени флюороскопии 30,2 минуты (от 11,5 до 63,9 минут; 10 кадров в секунду). В исследовании A. M. de Assis et al. [28] с участием 34 пациентов время выполнения ЭПА длилось 95–295 минут, в среднем 158 минут, а время рентгеноскопии варьировалось от 19 до 143 минут, в среднем 55,4 минуты. В работе J. M. Pisco et al. [2] ЭПА выполнялась в среднем за 72 минуты, а среднее время рентгеноскопии составило 18 минут, что несколько ниже, чем в других опубликованных исследованиях.

Заключение

Суперселективная эмболизация простатических артерий может быть причиной ограниченного спектра осложнений. Для эффективной оценки частоты встречаемости и степени выраженности осложнений необходима унификация системы отчётности об осложнениях ЭПА. Антибиотикопрофилактика рекомендуется к применению для профилактики инфекционных осложнений. Знание особенностей рентгенанатомии малого таза и применение методов пред- и интраоперационной визуализации и рентгеннавигации позволяют сделать ЭПА более безопасной. Вопрос выбора оптимального эмболизационного препарата продолжает сохранять свою актуальность. PErFecTED — более эффективный метод в сравнении с классической ЭПА, однако он может быть ассоциирован с большим количеством нетаргетных эмболизаций. Опыт хирурга и владение специальными хирургическими приёмами имеют большое значение. Трансрадиальный доступ является перспективным, однако требуются дальнейшие наблюдения и увеличение выборок пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Wang XY, Zong HT, Zhang Y. Efficacy and safety of prostate artery embolization on lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1609–1622. DOI: 10.2147/CIA.S119241.
- 2 Pisco JM, Pinheiro LC, Bilhim T, Duarte M, Mendes JR, Oliveira AG. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(1):11–9; quiz 20. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.09.030.
- 3 Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Lima JR, Luis L, García-Martínez V, López-Sánchez C, Usón J, Maynar M. Benign prostatic hyperplasia: transcatheter arterial embolization as potential treatment — preliminary study in pigs. *Radiology*. 2008;246(3):783–9. DOI: 10.1148/radiol.2463070647.
- 4 Ganguli S, Faintuch S, Salazar GM, Rabkin DJ. Postembolization syndrome: changes in white blood cell counts immediately after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(3):443–5. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.11.021.
- 5 Moreira AM, de Assis AM, Carnevale FC, Antunes AA, Srougi M, Cerri GG. A Review of Adverse Events Related to Prostatic Artery Embolization for Treatment of Bladder Outlet Obstruction Due to BPH. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(10):1490–1500. DOI: 10.1007/s00270-017-1765-3.
- 6 Svarc P, Taudorf M, Nielsen MB, Stroomberg HV, Røder MA, Lönn L. Postembolization Syndrome after Prostatic Artery Embolization: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):659. DOI: 10.3390/diagnostics10090659.

REFERENCES

- 1 Wang XY, Zong HT, Zhang Y. Efficacy and safety of prostate artery embolization on lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1609–1622. DOI: 10.2147/CIA.S119241.
- 2 Pisco JM, Pinheiro LC, Bilhim T, Duarte M, Mendes JR, Oliveira AG. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(1):11–9; quiz 20. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.09.030.
- 3 Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Lima JR, Luis L, García-Martínez V, López-Sánchez C, Usón J, Maynar M. Benign prostatic hyperplasia: transcatheter arterial embolization as potential treatment — preliminary study in pigs. *Radiology*. 2008;246(3):783–9. DOI: 10.1148/radiol.2463070647.
- 4 Ganguli S, Faintuch S, Salazar GM, Rabkin DJ. Postembolization syndrome: changes in white blood cell counts immediately after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(3):443–5. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.11.021.
- 5 Moreira AM, de Assis AM, Carnevale FC, Antunes AA, Srougi M, Cerri GG. A Review of Adverse Events Related to Prostatic Artery Embolization for Treatment of Bladder Outlet Obstruction Due to BPH. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(10):1490–1500. DOI: 10.1007/s00270-017-1765-3.
- 6 Svarc P, Taudorf M, Nielsen MB, Stroomberg HV, Røder MA, Lönn L. Postembolization Syndrome after Prostatic Artery Embolization: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):659. DOI: 10.3390/diagnostics10090659.

- 7 Gonçalves OM, Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA, Rodrigues VC, Srougi M. Comparative Study Using 100–300 Versus 300–500 μ m Microspheres for Symptomatic Patients Due to Enlarged-BPH Prostates. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(10):1372–8. DOI: 10.1007/s00270-016-1443-x.
- 8 Abt D, Hechelhammer L, Müllhaupt G, Markart S, Güsewell S, Kessler TM, Schmid HP, Engeler DS, Mordasini L. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. *BMJ.* 2018;361: k2338. DOI: 10.1136/bmj.k2338.
- 9 Brown N, Walker D, McBean R, Pokorny M, Kua B, Gianduzzo T, Dunglison N, Esler R, Yaxley J. Prostate artery Embolisation Assessment of Safety and feasibility (P-EASY): a potential alternative to long-term medical therapy for benign prostate hyperplasia. *BJU Int.* 2018;122 Suppl 5:27–34. DOI: 10.1111/bju.14504.
- 10 Wang MQ, Zhang JL, Xin HN, Yuan K, Yan J, Wang Y, Zhang GD, Fu JX. Comparison of Clinical Outcomes of Prostatic Artery Embolization with 50- μ m Plus 100- μ m Polyvinyl Alcohol (PVA) Particles versus 100- μ m PVA Particles Alone: A Prospective Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(12):1694–1702. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.06.019.
- 11 Kløw NE, Grøtta OJ, Bay D, Sandbæk G, Johansen TEB, Hagen T, Baco E. Outcome after prostatic artery embolization in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Acta Radiol.* 2019;60(9):1175–1180. DOI: 10.1177/0284185118813709.
- 12 Detweiler K, Mayers D, Fletcher SG. Bacteruria and Urinary Tract Infections in the Elderly. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):561–8. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.07.002.
- 13 Капранов С.А., Златовратский А.Г., Карпов В.К., Шапаров Б.М., Камалов А.А. Варианты кровоснабжения простаты при выполнении суперселективной эмболизации простатических артерий. *Вестник урологии.* 2021;9(3):32–43. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-32-43.
- 14 Mallin B, Røder MA, Brasso K, Forman J, Taudorf M, Lönn L. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019;29(1):287–298. DOI: 10.1007/s00330-018-5564-2.
- 15 Jones P, Rai BP, Nair R, Somani BK. Current Status of Prostate Artery Embolization for Lower Urinary Tract Symptoms: Review of World Literature. *Urology.* 2015;86(4):676–81. DOI: 10.1016/j.urology.2015.05.011.
- 16 Неймарк А.И., Тачалов М.А., Неймарк Б.А., Торбик Д.В., Арзамасцев Д.Д. Интервенционная хирургия в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы. *Вестник урологии.* 2015;(3):54–67. DOI: 10.21886/2308-6424-2015-0-3-54-67.
- 17 de Assis AM, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, Harward SH, Antunes AA, Srougi M, Carnevale FC. Pelvic Arterial Anatomy Relevant to Prostatic Artery Embolisation and Proposal for Angiographic Classification. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(4):855–61. DOI: 10.1007/s00270-015-1114-3.
- 18 Bagla S, Rholl KS, Sterling KM, van Breda A, Papadouris D, Cooper JM, van Breda A. Utility of cone-beam CT imaging in prostatic artery embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(11):1603–7. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.06.024.
- 19 Young S, Golzarian J. Prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a review. *Curr Opin Urol.* 2018;28(3):284–287. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000495.
- 7 Gonçalves OM, Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA, Rodrigues VC, Srougi M. Comparative Study Using 100–300 Versus 300–500 μ m Microspheres for Symptomatic Patients Due to Enlarged-BPH Prostates. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(10):1372–8. DOI: 10.1007/s00270-016-1443-x.
- 8 Abt D, Hechelhammer L, Müllhaupt G, Markart S, Güsewell S, Kessler TM, Schmid HP, Engeler DS, Mordasini L. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. *BMJ.* 2018;361: k2338. DOI: 10.1136/bmj.k2338.
- 9 Brown N, Walker D, McBean R, Pokorny M, Kua B, Gianduzzo T, Dunglison N, Esler R, Yaxley J. Prostate artery Embolisation Assessment of Safety and feasibility (P-EASY): a potential alternative to long-term medical therapy for benign prostate hyperplasia. *BJU Int.* 2018;122 Suppl 5:27–34. DOI: 10.1111/bju.14504.
- 10 Wang MQ, Zhang JL, Xin HN, Yuan K, Yan J, Wang Y, Zhang GD, Fu JX. Comparison of Clinical Outcomes of Prostatic Artery Embolization with 50- μ m Plus 100- μ m Polyvinyl Alcohol (PVA) Particles versus 100- μ m PVA Particles Alone: A Prospective Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(12):1694–1702. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.06.019.
- 11 Kløw NE, Grøtta OJ, Bay D, Sandbæk G, Johansen TEB, Hagen T, Baco E. Outcome after prostatic artery embolization in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Acta Radiol.* 2019;60(9):1175–1180. DOI: 10.1177/0284185118813709.
- 12 Detweiler K, Mayers D, Fletcher SG. Bacteruria and Urinary Tract Infections in the Elderly. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):561–8. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.07.002.
- 13 Kapranov S.A., Zlatovratskiy A.G., Karpov V.K., Shaparov B.M., Kamalov A.A. Types of the prostate blood supply during super-selective embolization of prostatic arteries. *Vestnik Urologii.* 2021;9(3):32–43. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-32-43.
- 14 Mallin B, Røder MA, Brasso K, Forman J, Taudorf M, Lönn L. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019;29(1):287–298. DOI: 10.1007/s00330-018-5564-2.
- 15 Jones P, Rai BP, Nair R, Somani BK. Current Status of Prostate Artery Embolization for Lower Urinary Tract Symptoms: Review of World Literature. *Urology.* 2015;86(4):676–81. DOI: 10.1016/j.urology.2015.05.011.
- 16 Neymark A.I., Tachalov M.A., Neumark B.A., Torbik D.V., Arzamastsev D.D. Interventional surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Vestnik Urologii.* 2015;(3):54–67. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2015-0-3-54-67.
- 17 de Assis AM, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, Harward SH, Antunes AA, Srougi M, Carnevale FC. Pelvic Arterial Anatomy Relevant to Prostatic Artery Embolisation and Proposal for Angiographic Classification. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(4):855–61. DOI: 10.1007/s00270-015-1114-3.
- 18 Bagla S, Rholl KS, Sterling KM, van Breda A, Papadouris D, Cooper JM, van Breda A. Utility of cone-beam CT imaging in prostatic artery embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(11):1603–7. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.06.024.
- 19 Young S, Golzarian J. Prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a review. *Curr Opin Urol.* 2018;28(3):284–287. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000495.

- 20 Carnevale FC, Soares GR, de Assis AM, Moreira AM, Harward SH, Cerri GG. Anatomical Variants in Prostate Artery Embolization: A Pictorial Essay. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(9):1321–1337. DOI: 10.1007/s00270-017-1687-0.
- 21 Oneissi M, Sweid A, Tjoumakaris S, Hasan D, Gooch MR, Rosenwasser RH, Jabbour P. Access-Site Complications in Transfemoral Neuroendovascular Procedures: A Systematic Review of Incidence Rates and Management Strategies. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2020;19(4):353–363. DOI: 10.1093/ons/opa0096.
- 22 Shim SR, Kanhai KJ, Ko YM, Kim JH. Efficacy and Safety of Prostatic Arterial Embolization: Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Urol.* 2017;197(2):465–479. DOI: 10.1016/j.juro.2016.08.100.
- 23 Bhatia S, Carnevale FC. Challenges and techniques for prostatic artery embolization. Articles from the official show daily for Synergy 2016. *Intervent Oncol* 360. 2017;6(2): E14-E19.
- 24 Bertrand OF, Bélisle P, Joyal D, Costerousse O, Rao SV, Jolly SS, Meerkink D, Joseph L. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J.* 2012;163(4):632–48. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.01.015.
- 25 Isaacson AJ, Fischman AM, Burke CT. Technical Feasibility of Prostatic Artery Embolization From a Transradial Approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(2):442–4. DOI: 10.2214/AJR.15.15146.
- 26 Laborda A, De Assis AM, Ioakeim I, Sánchez-Ballestín M, Carnevale FC, De Gregorio MA. Radiodermatitis after prostatic artery embolization: case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(3):755–9. DOI: 10.1007/s00270-015-1083-6.
- 27 Bagla S, Martin CP, van Breda A, Sheridan MJ, Sterling KM, Papadouris D, Rholl KS, Smirniotopoulos JB, van Breda A. Early results from a United States trial of prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(1):47–52. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.09.010.
- 28 de Assis AM, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, Yoshinaga EM, Antunes AA, Harward SH, Srougi M, Carnevale FC. Prostatic artery embolization for treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with prostates > 90 g: a prospective single-center study. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(1):87–93. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.10.012.
- 20 Carnevale FC, Soares GR, de Assis AM, Moreira AM, Harward SH, Cerri GG. Anatomical Variants in Prostate Artery Embolization: A Pictorial Essay. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(9):1321–1337. DOI: 10.1007/s00270-017-1687-0.
- 21 Oneissi M, Sweid A, Tjoumakaris S, Hasan D, Gooch MR, Rosenwasser RH, Jabbour P. Access-Site Complications in Transfemoral Neuroendovascular Procedures: A Systematic Review of Incidence Rates and Management Strategies. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2020;19(4):353–363. DOI: 10.1093/ons/opa0096.
- 22 Shim SR, Kanhai KJ, Ko YM, Kim JH. Efficacy and Safety of Prostatic Arterial Embolization: Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Urol.* 2017;197(2):465–479. DOI: 10.1016/j.juro.2016.08.100.
- 23 Bhatia S, Carnevale FC. Challenges and techniques for prostatic artery embolization. Articles from the official show daily for Synergy 2016. *Intervent Oncol* 360. 2017;6(2): E14-E19.
- 24 Bertrand OF, Bélisle P, Joyal D, Costerousse O, Rao SV, Jolly SS, Meerkink D, Joseph L. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J.* 2012;163(4):632–48. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.01.015.
- 25 Isaacson AJ, Fischman AM, Burke CT. Technical Feasibility of Prostatic Artery Embolization From a Transradial Approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(2):442–4. DOI: 10.2214/AJR.15.15146.
- 26 Laborda A, De Assis AM, Ioakeim I, Sánchez-Ballestín M, Carnevale FC, De Gregorio MA. Radiodermatitis after prostatic artery embolization: case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(3):755–9. DOI: 10.1007/s00270-015-1083-6.
- 27 Bagla S, Martin CP, van Breda A, Sheridan MJ, Sterling KM, Papadouris D, Rholl KS, Smirniotopoulos JB, van Breda A. Early results from a United States trial of prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(1):47–52. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.09.010.
- 28 de Assis AM, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, Yoshinaga EM, Antunes AA, Harward SH, Srougi M, Carnevale FC. Prostatic artery embolization for treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with prostates > 90 g: a prospective single-center study. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(1):87–93. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.10.012.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Борис Мурадинович Шапаров — аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, врач-уролог медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
 г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0232-1567>
 e-mail: uroboris@mail.ru

Сергей Анатольевич Капранов — доктор медицинских наук, профессор; профессор НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; врач-рентгеноэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ»
 г. Москва, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Boris M. Shaparov — M.D.; Postgrad. student, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Urologist, Medical Research and Educational Centre, Lomonosov University Clinic Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0232-1567>
 e-mail: uroboris@mail.ru

Sergey A. Kapranov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Prof., Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); R-Endovascular Surgeon, Division of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, City Clinical Hospital No. 31 — Moscow Healthcare Department Moscow, Russian Federation

Армаис Альбертович Камалов — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, директор медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

e-mail: priemnaya@mc.msu.ru

Валерий Кузьмич Карпов — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; врач-уролог отделения урологии ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7644-4263>

e-mail: vk_karpov@mail.ru

Антон Григорьевич Златовратский — кандидат медицинских наук; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-2439-3104>

e-mail: antozla@rambler.ru

Armais A. Kamalov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences; Head, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Headmaster, Medical Research and Educational Centre, Lomonosov University Clinic

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

e-mail: priemnaya@mc.msu.ru

Valery K. Karpov — M.D., Cand.Sc. (Med), Assist.Prof. (Docent); Assoc.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Urologist, Urology Division, City Clinical Hospital No. 31 — Moscow Healthcare Department

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7644-4263>

e-mail: vk_karpov@mail.ru

Anton G. Zlatovratskiy — M.D., Cand.Sc. (Med); Head, Division of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, City Clinical Hospital No. 31 — Moscow Healthcare Department

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2439-3104>

e-mail: antozla@rambler.ru

УДК 616.13–002–089.844:004.5
<https://doi.org/10.21886/2308–6424–2021–9–4–122–126>



Робот-ассистированная буккальная пластика протяжённой рецидивной стриктуры пиелоуретерального сегмента левой почки

© Бахман Г. Гулиев^{1,2}, Дмитрий М. Ильин², Жалолиддин П. Авазханов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Центр урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы
191014, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Литейный, д. 56

Аннотация

Представлен клинический случай робот-ассистированной буккальной пластики протяжённой рецидивной стриктуры пиелоуретерального сегмента слева. Пациент ранее перенёс лапароскопическую антевазальную пиелопластику слева и несколько ретроградных эндопиелотомий со стентированием мочеточника. Однако после этих вмешательств сохранялось расширение полостной системы левой почки, больной жаловался на тупые боли и рецидивы острого пиелонефрита. Трансперитонеальным роботическим доступом выделены верхняя треть мочеточника и пиелоуретеральный сегмент из рубцовых тканей, после рассечения суженного участка мочеточника протяжённость его составила около 3,0 см. В связи с этим произведена пластика графтом из слизистой щеки, мочеточник дренирован стентом. Послеоперационных осложнений не было, на третьи сутки больной выписан на амбулаторное лечение. Стент извлечён через 4 недели. При контрольном ультразвуковом исследовании размеры полостной системы почки сравнительно уменьшились, болей пациент не отмечает.

Ключевые слова: мочеточник; пиелоуретеральный сегмент; стриктура; пластика мочеточника; буккальная пластика; робот-ассистированная уретеропластика

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Автор, ответственный за переписку: Бахман Гидаятович Гулиев; e-mail: gulievb@mail.ru

Поступила в редакцию: 30.07.2021. **Принята к публикации:** 12.10.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Гулиев Б. Г., Ильин Д. М., Авазханов Ж. П. Робот-ассистированная буккальная пластика протяжённой рецидивной стриктуры пиелоуретерального сегмента левой почки. *Вестник урологии*. 2021;9(4):122–126. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–122–126.

Robot-assisted pyeloplasty with buccal mucosa graft for the management of an extended recurrent ureteropelvic junction stricture

© Bakhman G. Guliev^{1,2}, Dmitriy M. Ilyin¹, Zhaloliddin P. Avazkhanov^{1,2}

¹ Mechnikov North-Western State Medical University
191015, Russian Federation, St. Petersburg, 41 Kirochnaya St.

² St. Petersburg Mariinsky Hospital — Urology Centre with Robot-assisted Surgery
191014, Russian Federation, St. Petersburg, 56 Liteiny Ave.

Abstract

A clinical case of robot-assisted pyeloplasty with buccal mucosa graft of an extended recurrent stricture of the left ureteropelvic junction is presented. The patient had previously undergone left-sided laparoscopic antevasal pyeloplasty and retrograde endopyelotomies with ureteral stenting. However, after these interventions, the dilatation of the left pelvicalyceal system persisted, the patient complained of lumbar pain and periodic exacerbations of chronic pyelonephritis. Transperitoneal robotic access isolated the ureteral upper third and the ureteropelvic junction from scar tissue, after dissecting the narrowed ureteral section, its length was about 3.0 cm. In this regard, plastic surgery was performed with a buccal mucosa graft, the ureter was drained with a stent. There were no postoperative complications, and on day 3 the patient was discharged. The

stent was removed 4 weeks after. During the control ultrasound examination, the renal pelvicalyceal system was relatively reduced, and the patient did not notice any pain.

Keywords: ureter; ureteropelvic junction; stricture; ureteroplasty; buccal mucosa graft plasty; robot-assisted ureteroplasty

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare that they have no conflicts of interest. **Informed consent.** The patient signed informed consent for the publication of his data.

Authors' contributions: All authors made an equivalent contribution to the preparation of the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Bakhman G. Guliev; e-mail: gulievb@gmail.ru

Received: 07/30/2021. **Accepted:** 10/12/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Guliev B. G., Ilyin D. M., Avazkhanov Zh. P. Robot-assisted pyeloplasty with buccal mucosa graft for the management of an extended recurrent ureteropelvic junction stricture. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):122–126. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–122–126.

Введение

В настоящее время при протяжённых стриктурах мочеточника применяются различные реконструктивные вмешательства. При сужениях его тазового отдела выполняется уретероцистоанастомоз по Боари. При длинных стриктурах пиелоуретерального сегмента (ПУС) и проксимального отдела мочеточника используются уретерокаикоанастомоз по Нейверту, илеопластика тубулярная или по Янг-Монти. За последние десятилетия в литературе стали появляться публикации о замещении протяжённой стриктуры мочеточника графтом из слизистой щеки. Данную операцию отечественные урологи в основном выполняли открытым доступом [1, 2]. В иностранной литературе встречаются публикации о результатах лапароскопической и роботической пластики мочеточника буккальным лоскутом [3, 4, 5, 6]. Мы имеем опыт лапароскопического замещения мочеточника слизистой щеки у 18 больных. В данной статье приводим наш

инициальный опыт подобной операции с использованием робота Да-Винчи.

Описание клинического случая

Больной Р., 28 лет, поступил в Центр урологии Мариинской больницы в плановом порядке с диагнозом протяжённая рецидивная стриктура пиелоуретерального сегмента слева, гидронефроз слева, хронический пиелонефрит, латентная фаза.

Из анамнеза известно, что в 2018 году пациенту была выполнена лапароскопическая антевазальная пластика ПУС слева. В послеоперационном периоде сохранялись тупые боли в пояснице слева, неоднократно получал стационарное лечение по поводу острого пиелонефрита слева. В течение двух лет трижды выполнялась ретроградная эндопиелотомия со стентированием. При повторной мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости выявлено выраженное расширение полостной системы почки и рецидивная стриктура ПУС (рис. 1).

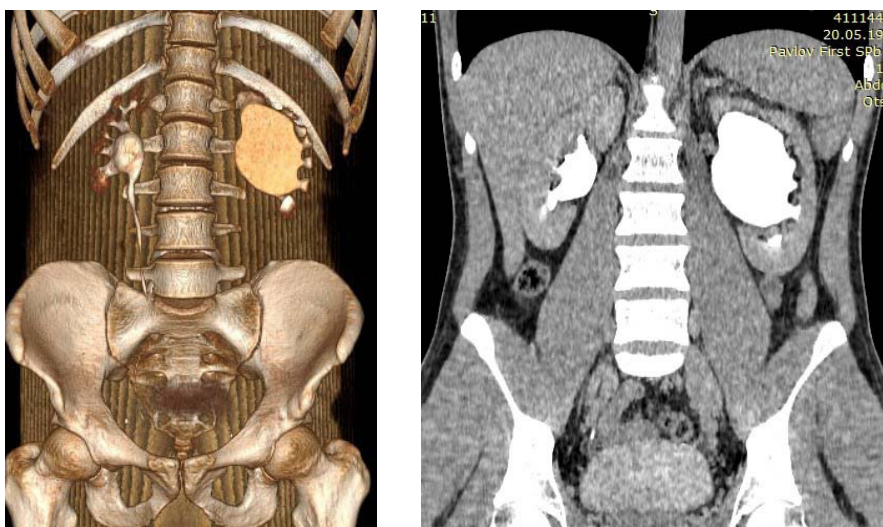


Рисунок 1. МСКТ забрюшинного пространства: рецидивная стриктура пиелоуретерального сегмента слева
Figure 1. Retroperitoneal CT: recurrent stricture of the left-sided ureteropelvic junction

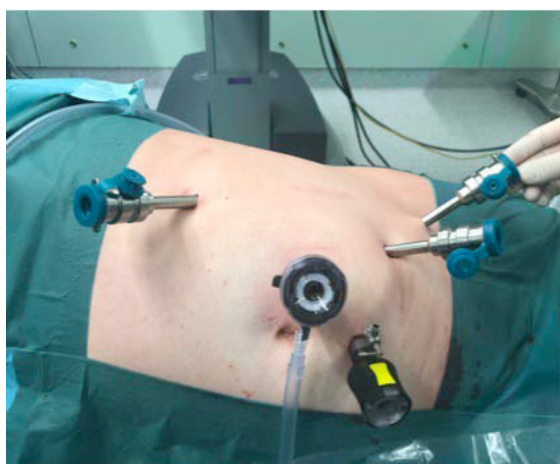


Рисунок 2. Положение больного на операционном столе и расположение троакаров

Figure 2. The patient positioning and the placement of the robotic trocars

Учитывая неэффективность предшествующей пиелопластики и неоднократных эндопиелотомий, решено выполнить робот-ассистированную буккальную пластику ПУС слева. Операция выполнена под интубационным (эндотрахеальным) наркозом. Положение больного и расположение троакаров показано на рисунке 2.

В связи с выраженными рубцовыми изменениями с техническими трудностями выделены ПУС над нижнеполярным сосудом слева и лоханка (рис. 3 А). Рубцовые изменения не позволили произвести пластику ПУС лоскутом из лоханки. После мобилизации лоханка вскрыта над ПУС, суженный мочеточник рассечён внизу до здоровой ткани. При измерении длины стриктуры мочеточниковым катетером её протяжённость составила около 3,0 см (рис. 3 В). Из слизистой левой щеки выкроен графт размером 3,0 × 1,0 см, который был очищен от подлежащей клетчатки и подготовлен к пластике. Антеградно установлен мочеточниковый стент 7 Sh (рис. 3 С). Далее буккальный графт фиксирован к нижнему углу раны мочеточника (викрил 4/0) и непрерывным швом пришит к латеральному краю раны мочеточника, а затем вторым швом — к медиальному краю (рис. 3 D — E). Зона операции окутана сальником, который фиксирован к буккальному графту (рис. 3 F).

Операция завершена установкой дренажа, отключением робота и удалением троакаров. Продолжительность операции составила 170 минут. Дренаж из раны удалён на вторые, а уретральный катетер — на третьи сутки, и пациент выписан на амбулаторное лечение. Стенд извлечён через 4 недели.

Обсуждение

За последние годы интерес к пластике мочеточника лоскутом из слизистой щеки постепенно увеличивается. Буккальный графт активно используется при реконструктивных вмешательствах на уретре. Результаты успешных экспериментальных работ, проведённых ещё в начале 80-х годов [8], позволили в дальнейшем внедрить буккальную пластику мочеточника в клиническую практику.

Последние работы по этой теме посвящены результатам робот-ассистированной буккальной уретеропластики [3, 4, 5, 6]. Наибольший опыт подобных операций имеют урологи из США, где роботическая урология широко развита. Так, Z. Lee et al. [5] в 2017 году сообщили о робот-ассистированной буккальной уретеропластике у 12 пациентов с сужением верхней трети мочеточника, у 8 из которых они были рецидивными. Средняя длина суженной части мочеточника была 3 (2–5) см, период наблюдения — 13 месяцев, результаты операции у 10 (83,3%) больных были клинически и радиологически успешными. L. C. Zhao et al. [8] опубликовали результаты робот-ассистированной буккальной уретеропластики у 19 больных, оперированных в трех клиниках США. Стриктуры в 74% случаев были локализованы в верхней и в 26% — в средней трети, протяжённость составила около 4 (2–8) см. За средний период наблюдения в 26 месяцев общий процент успеха составил 90%.

В 2021 году опубликованы результаты мультицентрового исследования по роботической буккальной пластике мочеточника у 54 больных [9]. В работу включены пациенты с сужениями проксимального отдела мочеточника со средней протяжённостью 3 (2–8) см, средний срок наблюдения — 27,5 месяцев. У 52 больных зона буккальной пластики была окутана сальником, а у двух — околопочечной клетчаткой. В послеоперационном периоде у 3 (5,6%) больных наблюдали осложнения >2 степени по Клавьеу, потребовавшие повторных вмешательств. Эффективность операции в этой серии составила 87%.

Заключение

Робот-ассистированная буккальная пластика мочеточника является современным, малоинвазивным методом лечения больных

CLINICAL CASES

с протяженными рецидивными сужениями его проксимального отдела. Адекватное выделение суженного участка, onlay-замещение буккальным графтом и окуты-

вание зоны операции сальником являются основными этапами данной операции, от прецизионного выполнения которых зависит эффективность операции.

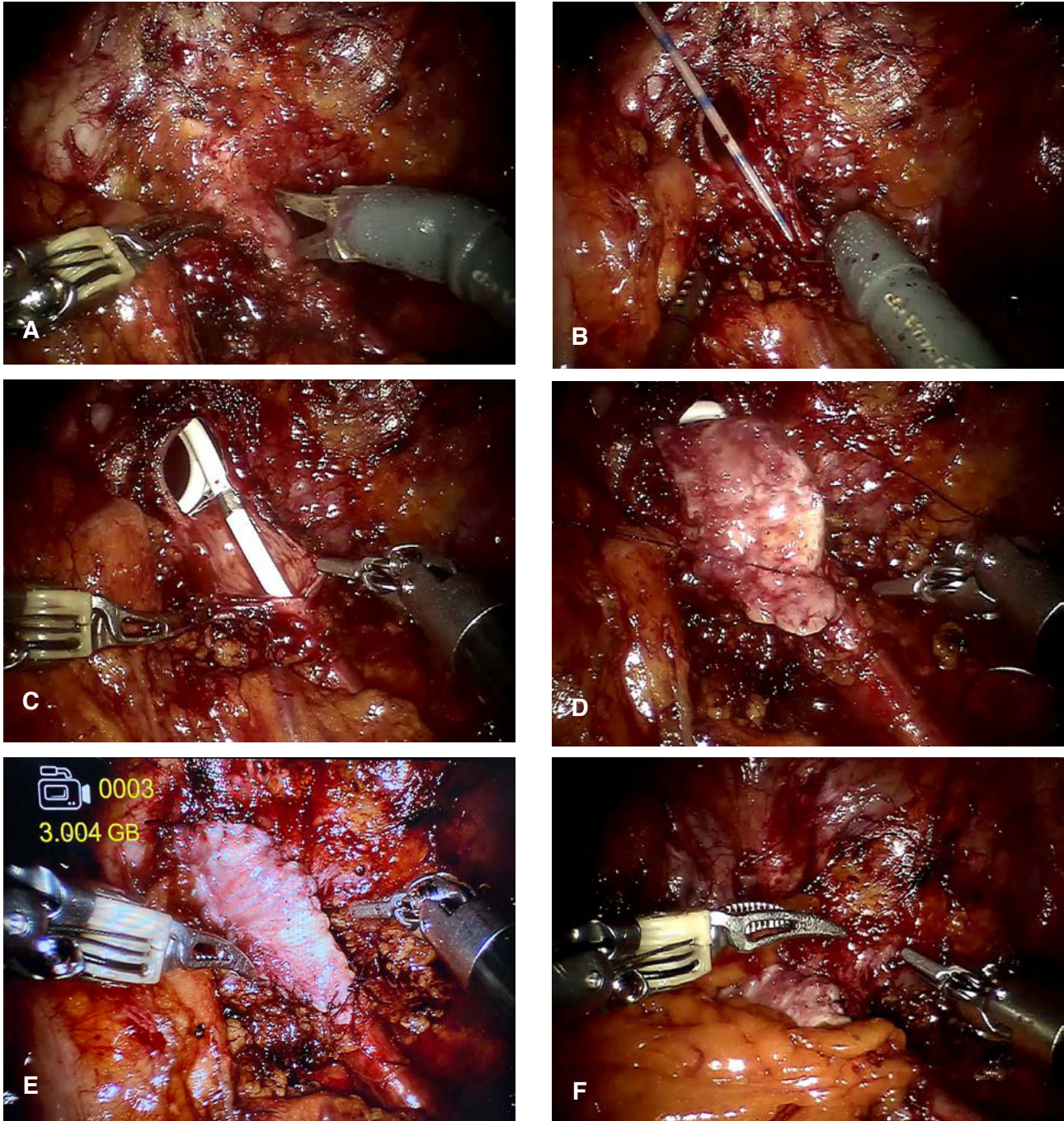


Рисунок 3. Этапы выполнения робот-ассистированной буккальной пластики пиелоуретерального сегмента слева: А — выделение стриктуры пиелоуретерального сегмента; В — измерение длины стриктуры мочеточниковым катетером (около 3.0 см); С — антеградная установка стента; D — фиксация буккального графта к латеральному краю мочеточника; E — аугментирование суженного участка мочеточника буккальным графтом; F — окутывание зоны операции сальником

Figure 3. Stages of robotic-assisted buccal plasty of the left-sided ureteropelvic junction: A — isolation of the ureteropelvic junction stricture; B — a length measurement of the stricture with a ureteral catheter (about 3.0 cm); C — an antegrade stent placement; D — a buccal graft fixation to the lateral ureteral edge; E — augmentation of the ureteral narrowed part with a buccal graft; F — wrapping the operation area with an omentum

ЛИТЕРАТУРА

- [illegible]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бахман Гидаятович Гулиев — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры урологии Северо-Западного ГМУ имени Мечникова; руководитель Центра урологии и робот-ассистированной хирургии Мариинской больницы

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>

e-mail: gulievbg@mail.ru

Дмитрий Михайлович Ильин — врач-уролог Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0098-835X>

e-mail: melker@mail.ru

Жалолоддин Пайзилидинович Авазханов — врач-уролог Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы; аспирант кафедры урологии Северо-Западного ГМУ имени Мечникова

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3824-2681>

e-mail: profecor-can@mail.ru

REFERENCES

- 1 Trapeznikova M. F., Bazaev V. V., Shibaev A. N., Lukyanchikov A. G., Vinogradov A. V. Replacement plastic reconstruction of extended ureteral stricture using buccal mucosa autograft. *Urologiia*. 2014;(2):16–19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21710626.
- 2 Volkov A. A., Zuban O. N., Budnik N. V., Saenko G. I. Surgical treatment of extended strictures and ureteral obliterations using oral mucosa graft. Our own experience. *Experimental and clinical urology*. 2020;(3):124–131. DOI: 10.29188/2222–8543–2020–12–3-124–131.
- 3 Li B, Xu Y, Hai B, Liu B, Xiang Y, Hua X, Hou T. Laparoscopic onlay lingual mucosal graft ureteroplasty for proximal ureteral stricture: initial experience and 9-month follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(8):1275–1279. DOI: 10.1007/s11255–016–1289–9.
- 4 Arora S, Campbell L, Tourojman M, Pucheril D, Jones LR, Rogers C. Robotic Buccal Mucosal Graft Ureteroplasty for Complex Ureteral Stricture. *Urology*. 2017;110:257–258. DOI: 10.1016/j.urology.2017.06.037.
- 5 Lee Z, Waldorf BT, Cho EY, Liu JC, Metro MJ, Eun DD. Robotic Ureteroplasty with Buccal Mucosa Graft for the Management of Complex Ureteral Strictures. *J Urol*. 2017;198(6):1430–1435. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.097.
- 6 Guliev B. G., Komyakov B. K., Avazkhanov J. P. Laparoscopic substitution of the proximal ureter using buccal mucosa. *Urologiia*. 2021;(3):13–19. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol-ogy.2021.3.13–19
- 7 Somerville JJ, Naude JH. Segmental ureteric replacement: an animal study using a free non-pedicled graft. *Urol Res*. 1984;12 (2):115–9. DOI: 10.1007/BF00257176.
- 8 Zhao LC, Weinberg AC, Lee Z, Ferretti MJ, Koo HP, Metro MJ, Eun DD, Stifelman MD. Robotic Ureteral Reconstruction Using Buccal Mucosa Grafts: A Multi-institutional Experience. *Eur Urol*. 2018;73(3):419–426. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.015.
- 9 Lee Z, Lee M, Koster H, Lee R, Cheng N, Jun M, Slawin J, Zhao LC, Stifelman MD, Eun DD; Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery (CORRUS). A Multi-Institutional Experience With Robotic Ureteroplasty With Buccal Mucosa Graft: An Updated Analysis of Intermediate-Term Outcomes. *Urology*. 2021;147:306–310. DOI: 10.1016/j.urology.2020.08.003.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Bakhman G. Guliev — M.D., Dr. Sc. (Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University; Head, Urology Centre with Robot-assisted Surgery, St. Petersburg Mariinsky Hospital

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>

e-mail: gulievb@mail.ru

Dmitriy M. Ilyin — M.D.; Urologist, Urology Centre with Robot-assisted Surgery, St. Petersburg Mariinsky Hospital
St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-0098-835X>

e-mail: melker@mail.ru

Zhaloliddin P. Avazkhanov — M.D.; Urologist, Urology Centre with Robot-assisted Surgery, St. Petersburg Mariinsky Hospital; Post-grad. student, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3824-2681>

e-mail: profecor-can@mail.ru

УДК 616.66–001.6
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-127-132>



Вывих полового члена: редкий случай травмы наружных половых органов

© Виктор А. Дударев¹, Владимир Ю. Старцев², Алексей Н. Хаустов³,
Александр А. Кошмелев⁴

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39 а

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ ГУЗ «Борзинская центральная районная больница»
674600, Россия, Забайкальский край, г. Борзя, ул. Ленина, д. 10

⁴ АО «Ильинская больница»
143421, Россия, Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублёвское предместье, д. 2, корп. 2

Аннотация

Травматический вывих полового члена относится к одному из наиболее редко встречающихся видов травм органов половой системы. Данный тип повреждения характеризуется нарушением целостности кожных покровов и пенильного связочного аппарата, сопровождаясь дислокацией полового члена в мошонку, под кожу бедра или в область лонного сочленения. Низкая частота встречаемости подобного рода травм и малое количество описанных наблюдений в литературных источниках влекут за собой отсутствие общепринятой тактики лечения данной категории пациентов. В статье описан клинический случай успешного лечения травматического вывиха полового члена с пенильной транспозицией в область лонного сочленения, поздним обращением больного за медицинской помощью и формированием подкожного мочевого затёка.

Ключевые слова: травма полового члена; травматический вывих полового члена; травма половых органов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Вклад авторов: В.А. Дударев, В.Ю. Старцев, А.А. Кошмелев — обзор публикаций; написание статьи; А.Н. Хаустов — сбор клинической информации, лечение пациента.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Виктор Андреевич Дударев; e-mail: zaburolog@gmail.com

Поступила в редакцию: 22.10.2021. **Принята к публикации:** 14.12.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Дударев В.А., Старцев В.Ю., Хаустов А.Н., Кошмелев А.А. Вывих полового члена: редкий случай травмы наружных половых органов. *Вестник урологии*. 2021;9(4):127–132. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-127-132.

Dislocation of the penis: a rare case of genital trauma

© Victor A. Dudarev¹, Vladimir Yu. Startsev², Alexey N. Khaustov³,
Alexander A. Koshmelev⁴

¹ Chita State Medical Academy
672000, Russian Federation, Chita, 39a Gorky St.

² St. Petersburg State Pediatric Medical University
194100, Russian Federation, St. Petersburg, 2 Litovskaya St.

³ Borzin Central District Hospital
674600, Russian Federation, Transbaikalian region, Borzja, 10 Lenin St.

⁴ JSC «Ilyinsky Hospital»
143421, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk, Glukhovo vil., 2 Rublevskoe predmestye St., bld. 2

Abstract

Traumatic dislocation of the penis is one of the rarest types of genital trauma. This type of injury is accompanied by a violation of the integrity of the skin and the penile ligamentous apparatus, with the dislocation of the penis into the scrotum under the skin of the thigh, or the area of the pubic joint. The low occurrence frequency of such injuries and the small number of observations described in the literature entails the absence of generally accepted treatment tactics for this category of patients. The article describes a clinical case of successfully treated traumatic dislocation of the penis with penile transposition into

the pubic joint area and the formation of subcutaneous urinary leakage after late treatment of the patient for medical care.

Keywords: penile trauma; dislocation of the penis; genital trauma

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** The patient signed informed consent for the publication of his data.

Authors' contributions: Victor A. Dudarev, Vladimir Yu. Startsev, Alexander A. Koshmelev — literature review; drafting the manuscript; Alexey N. Khaustov — data acquisition, patient treatment.

✉ **Corresponding author:** Viktor A. Dudarev; e-mail: zaburolog@gmail.com

Received: 10/22/2021. **Accepted:** 12/14/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Dudarev V.A., Startsev V.Yu., Khaustov A.N., Koshmelev A.A. Dislocation of the penis: a rare case of genital trauma. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):127–132. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–127–132.

Введение

На долю травм наружных половых органов у мужчин приходится 30–50% от общего количества повреждений органов мочеполовой системы. В половине случаев имеет место травматическое поражение полового члена [1]. Согласно описанию этиологии, в 80% случаев травматизация происходит при воздействии травмирующего агента (ДТП, удар в промежность и др.) на область полового члена или мошонки. Наиболее часто встречаются ушиб, перелом (разрыв белочной оболочки кавернозных тел), укус, травматический отрыв, а также огнестрельные, колото-резанные ранения и термические повреждения полового члена. Травматический вывих с дислокацией полового члена в мошонку, под кожу бедра, либо в область лонного сочленения является одним из самых редких видов травм. В изученной литературе нами встречено лишь несколько описаний подобных типов повреждений. [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Данный тип травмы, как правило, происходит при тупом воздействии на половой член. Ключевым механизмом является раз-

рыв связок, фиксирующих половой член к лонным костям. Редкость подобного вида повреждения влечёт за собой определенные сложности диагностики и лечения данной патологии. В статье приводится описание наблюдения больного с травматическим вывихом полового члена.

Описание клинического случая

Больной А., 60 лет. Жалобы на боли в надлобковой области ноющего характера, повышение температуры тела до 37,7 °С, мочеиспускание слабой струей, периодически отделение мочи по каплям.

Больной, житель отдалённого района Забайкальского края, получил тупую травму («удар бревном в область паха») около семи дней назад. После травмы отмечает появление ноющей боли в низу живота, ослабление мочеиспускания, периодическое отделение мочи по каплям, а также явление макрогоматурии в течение суток. За медицинской помощью не обращался. В день госпитализации отмечает усиление болевого синдрома, повышение температуры тела до 37,9 °С.

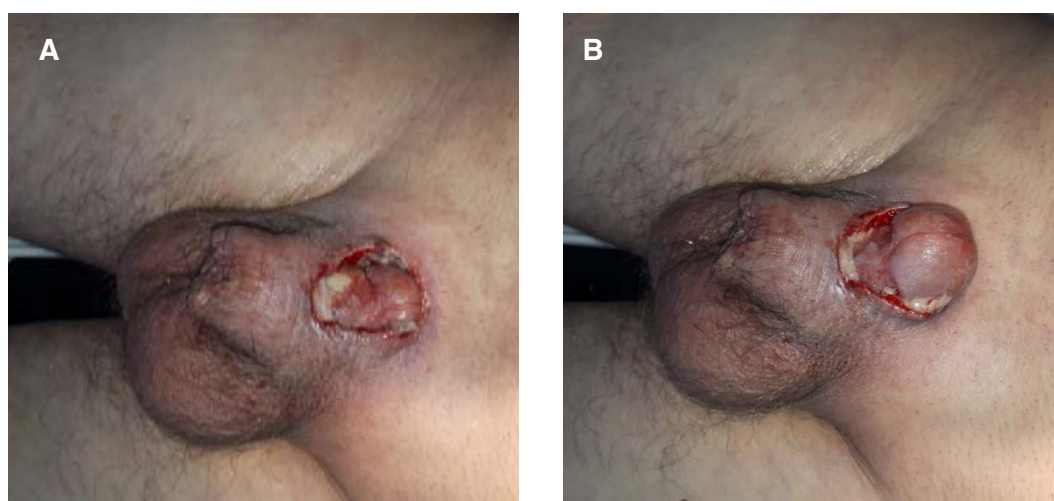


Рисунок 1. Вид раны после иссечения изменённых кожных покровов, на дне раны определяется головка полового члена (А). При ревизии подлежащей полости головка и тело полового члена выступают из раны (В)
Figure 1. The wound view after excision of the changed skin. The head of the penis is defined at the bottom of the wound (A). The glans and corpus of the penis protrudes from the wound during the revising the cavity (B)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



Рисунок 2. Вид кожи полового члена до вправления вывиха

Figure 2. Skin view before reduction the dislocation of the penis



Рисунок 3. Тело и головка полового члена перемещены в нормальное положение

Figure 3. The glans and corpus of the penis are moved to the normal position

При осмотре в области корня полового члена (лонного сочленения) определяется выбухание и потемнение кожных покровов с признаками некроза на участке до 4 см. Половой член уменьшен в размерах, болезненный, головка и кавернозные тела не определяются.

При пальпации лобковой области отмечается инфильтрат до 6 см в диаметре (в месте потемнения кожных покровов). Во время осмотра произошло вскрытие инфильтрата с отделением небольшого количества мутной жидкости с неприятным запахом.

При проведении компьютерной томографии органов малого таза переломов костей не определяется. Имеется инфильтрация мягких тканей в области полового члена.

По результатам ультразвукографии кавернозное тело визуализируется ближе к корню полового члена с наличием отёка и инфильтрации окружающих тканей, в надлобковой области жидкостное образование объёмом до 100 мл.

Интраоперационно: некротически изменённые участки кожных покровов лобковой области удалены в пределах здоровых тканей. При вскрытии подлежащей полости и иссечении изменённых кожных покровов выделилось до 150 мл мутной мочи с неприятным запахом. Тело полового члена в типичном месте не пальпируется, головка определяется в полости вскрытого мочевого затёка (рис. 1–3). После санации выполнено вправление полового члена. Беспрепятственно установлен катетер Фолея 16 Ch. От выполнения иссечения крайней плоти, восстановления целостности препуциального мешка решено было воздержаться. Больному назначена антибактериальная терапия (р-р Цефтриаксон 1,0 в/в, 1 раз в сутки), анальгетики.

Рана зажила вторичным натяжением (рис. 4). Уретральный катетер удалён на седьмые сутки с восстановлением мочеиспускания. Больной выписан на восьмые сутки после оперативного лечения. На амбулаторном этапе ежедневно проводили замену мажевых повязок до полного заживления раны.

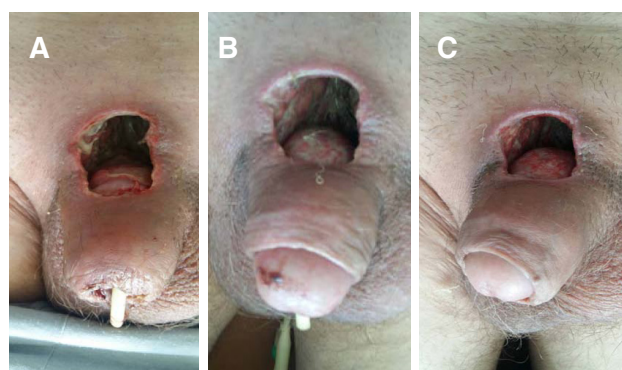


Рисунок 4. Общий вид полового члена и локальные изменения раны: А — первые сутки после оперативного лечения; В — третьи сутки после оперативного лечения; С — седьмые сутки после оперативного лечения и удаления катетера

Figure 4. General view of the penis and local changes in the wound: A — day 1 after surgery; B — day 3 after surgery; C — day 7 after surgery and removal of the catheter

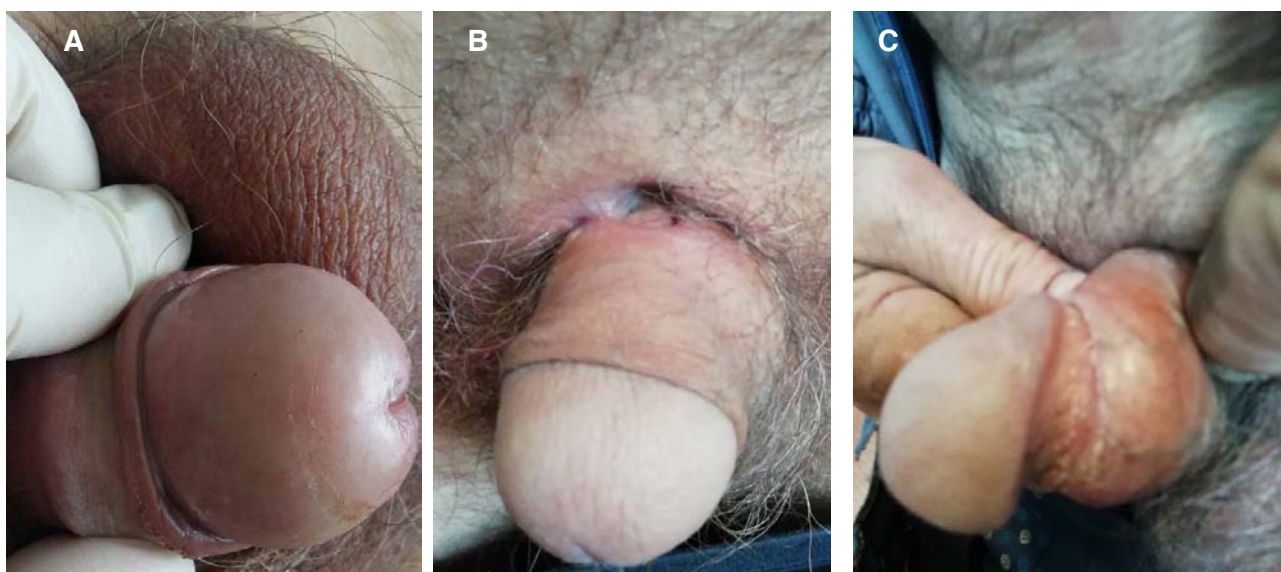


Рисунок 5. Общий вид полового члена через два месяца после оперативного лечения (А). В области «корня» полового члена имеет место рубцовое втяжение кожных покровов (В). Циркулярно по венечной борозде определяются рубцово измененные ткани — место закрывшегося дефекта препуциального мешка (С)
Figure 5. General view of the penis 2 months after surgery (A). Cicatricial skin retraction is determined around the penile root (B). Scar tissue at the site of the closed preputial sac defect is determined circularly along the coronary sulcus (C)

Через два месяца после оперативного лечения, в области корня полового члена определяются рубцовые ткани с полным закрытием вторично зажившей раны. Крайняя плоть не изменена, головка полового члена выводится свободно (рис. 5). Циркулярно, чуть ниже венечной борозды, определяются рубцовые ткани, не приводящие к деформации. Мочеиспускание не страдает ($Q_{\max}$ — 17 ml/s, IPSS — 8 баллов). Субъективно пациент отмечает незначительное укорочение полового члена в размерах. Деформации при эрекции и дискомфорта при половом акте не испытывает. По данным опросника МИЭФ-5 сумма баллов составляет 22. В более поздние периоды наблюдения отрицательной динамики в отношении эректильной функции, мочеиспускания, деформации полового члена не отмечается.

Обсуждение

В различных литературных источниках тактика лечения таких пациентов, как правило, определяется исходя из варианта дислокации полового члена и периода времени, прошедшего с момента травмы. В рассматриваемом случае в ходе травматического воздействия произошёл отрыв препуциальных тканей от головки вдоль венечной борозды полового члена с разрывом связок, фиксирующих орган и его дислокацией под

кожу лобковой области. Согласно данным имеющихся публикаций, в большинстве случаев проводится оперативное лечение в объёме первичной хирургической обработки, ревизии раны, вправлении «вывиха» полового члена, иссечении крайней плоти, в отдельных случаях — установка эпицистостомического дренажа.

Пациент, житель отдалённого района региона, обратился и далее проходил лечение в условиях центральной районной больницы, где при отсутствии необходимой специализированной медицинской помощи, весь объём лечебных мероприятий был оказан врачом-хирургом. Тяжесть и редкость данного вида травмы, бесспорно, диктуют необходимость госпитализации пациента в урологический стационар с оказанием полного объёма профильной помощи, включающего прежде всего диагностические мероприятия с принятием решения о той или иной тактике ведения. В данной ситуации не было выполнено уретрографическое исследование, которое является ключевым для оценки возможного повреждения уретры. Наличие у пациента таких осложняющих факторов, как позднее обращение в стационар, наличие «уриномы», неясный статус повреждения мочеиспускательного канала, диктуют необходимость выполнения эпицистостомии для отведения мочи и профилактики осложнений

в дальнейшем. Оперативное вмешательство в объеме сугубо вправления тела полового члена и катетеризации мочевого пузыря без выполнения циркумцизии недостаточно, учитывая длительный период времени с момента травмы. При наблюдении за пациентом в отдаленном периоде отмечается восстановление целостности препуциального мешка без формирования клинически значимых рубцовых изменений с сохранением эректильной функции и отсутствием признаков инфравезикальной обструкции, чему, по нашему мнению, способствовало отсутствие повреж-

дения уретры, спонгиозного и кавернозных тел полового члена.

Заключение

В создавшихся условиях кадрового дефицита врачей-урологов в регионах РФ в объеме первичной квалифицированной хирургической медицинской помощи при позднем обращении пациента с травмой наружных половых органов следует включать выполнение эпицистостомии с переводом пациента в специализированное лечебное учреждение с наличием квалифицированного уролога.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Урология: национальное клиническое руководство. Под ред. Лопаткина Н.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. ISBN 978-5-9704-0983-1.
- 2 Taguchi M, Inoue T, Nishida T, Kawakita S, Muguruma K, Murota T, Kinoshita H, Matsuda T. [A Case of Traumatic Dislocation of the Penis]. *Hinyokika Kyo*. 2016;62(8):435-8. (In Japanese). DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_8_435.
- 3 Sarin YK. Penile Dislocation with Inversion. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2018;23(4):239. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_66_18.
- 4 Sahadev R, Jadhav V, Munianjanappa NB, Shankar G. Penile Dislocation with Inversion: A Rare Complication of Blunt Pelvic Injury. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2018;23(2):90-92. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_71_17.
- 5 Shiraki IW, Trichel BE. Traumatic dislocation of the penis. *J Urol*. 1969;101 (2):186-8. DOI: 10.1016/s0022-5347 (17)62306-1.
- 6 Curr J.F. Dislocation of the penis. *Br J Urol*. 1946;18:66. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1946.tb10593.x.
- 7 Lim MC, Srinivasan S, Teh HS, Teh CP. Dislocation of the penis: a rare complication after traumatic pelvic injury. *Singapore Med J*. 2015;56(1): e4-6. DOI: 10.11622/smedj.2015017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Виктор Андреевич Дударев — ассистент курса урологии кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России
г. Чита, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3174-6596>
e-mail: zaburolog@gmail.com

Владимир Юрьевич Старцев — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>
e-mail: doc.urolg@gmail.com

Алексей Николаевич Хаустов — врач-хирург ГУЗ «Борзинская центральная районная больница»
г. Борзя, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2461-1810>
e-mail: zaburolog@gmail.com

REFERENCES

- 1 Lopatkin N.A., ed. *Urology: National Clinical Guidelines*. Moscow: Geotar-Media; 2009. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-0983-1.
- 2 Taguchi M, Inoue T, Nishida T, Kawakita S, Muguruma K, Murota T, Kinoshita H, Matsuda T. [A Case of Traumatic Dislocation of the Penis]. *Hinyokika Kyo*. 2016;62(8):435-8. (In Japanese). DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_8_435.
- 3 Sarin YK. Penile Dislocation with Inversion. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2018;23(4):239. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_66_18.
- 4 Sahadev R, Jadhav V, Munianjanappa NB, Shankar G. Penile Dislocation with Inversion: A Rare Complication of Blunt Pelvic Injury. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2018;23(2):90-92. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_71_17.
- 5 Shiraki IW, Trichel BE. Traumatic dislocation of the penis. *J Urol*. 1969;101(2):186-8. DOI: 10.1016/s0022-5347 (17)62306-1.
- 6 Curr J.F. Dislocation of the penis. *Br J Urol*. 1946;18:66. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1946.tb10593.x.
- 7 Lim MC, Srinivasan S, Teh HS, Teh CP. Dislocation of the penis: a rare complication after traumatic pelvic injury. *Singapore Med J*. 2015;56 (1): e4-6. DOI: 10.11622/smedj.2015017.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Viktor A. Dudarev — M.D.; Assist., Urology Course, Dept. of Faculty Surgery, Chita State Medical Academy
Chita, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3174-6596>
e-mail: zaburolog@gmail.com

Vladimir Yu. Startsev — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>
e-mail: doc.urolg@gmail.com

Alexey N. Khaustov — M.D.; Surgeon, Borzin Central District Hospital
Borzya, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2461-1810>
e-mail: zaburolog@gmail.com

Александр Александрович Кошмелев — кандидат медицинских наук; врач-уролог АО «Ильинская больница»
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-7736-6030>
e-mail: koshmelev44@mail.ru

Alexander A. Koshmelev — M.D., Cand. Sc. (Med); Urologist, JSC «Ilyinsky Hospital»
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7736-6030>
e-mail: koshmelev44@mail.ru

УДК 616.617–007–089.844
<https://doi.org/10.21886/2308–6424–2021–9–4–133–141>



Экстравезикальная реимплантация внепузырно-эктопированного мочеточника верхней половины удвоенной почки

© Геннадий А. Макаров¹, Владимир В. Сизонов^{1,2}, Владимир М. Орлов¹, Владимир В. Вигера²

¹ ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Аннотация

Внепузырная эктопия мочеточника является редкой причиной недержания мочи. Мы сообщаем о трёхлетней девочке с недержанием мочи. Девочка наблюдалась и лечилась по поводу рецидивирующей инфекции мочевых путей (ИМП) на фоне удвоения верхних мочевых путей слева и пузырно-мочеточниковых рефлюксов (ПМР). Двукратное эндоскопическое лечение ПМР с помощью декстраномера гиалуроновой кислоты позволило устранить их с двух сторон, добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии ИМП. У ребёнка после приучения к горшку появилось постоянное капельное выделение мочи на фоне нормальных мочеиспусканий. Выявлены внепузырная эктопия устья мочеточника верхней половины левой почки и объёмное образование мочевого пузыря с гипертензивными включениями в проекции треугольника Лъето слева, расценённое как результат миграции импланта и его изменений. Наличие объёмного образования определило выбор методики хирургии в пользу формирования уретероцистоанастомоза с эктопированным мочеточником верхней половины удвоенной почки и удаления объёмного образования мочевого пузыря. При ведении пациентов после эндоскопического лечения ПМР следует учитывать возможность изменений болюса с накоплением в нем солей кальция и мочевой кислоты.

Ключевые слова: эктопия мочеточника; недержание мочи; уретероцистоанастомоз; декстраномер/гиалуроновая кислота); CRM Vurdex; удвоение мочевых путей

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Родители подписали информированное согласие на публикацию данных ребёнка.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Владимир Валентинович Сизонов; e-mail: vsizonov@mail.ru

Поступила в редакцию: 18.08.2021. **Принята к публикации:** 12.10.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Макаров Г. А., Сизонов В. В., Орлов В. М., Вигера В. В. Экстравезикальная реимплантация внепузырно-эктопированного мочеточника верхней половины удвоенной почки. *Вестник урологии*. 2021;9(4):133–141. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–133–141.

Extravesical reimplantation of an extravesical-ectopic ureter from the upper pole of a duplicated kidney

© Gennadiy A. Makarov¹, Vladimir V. Sizonov^{1,2}, Vladimir M. Orlov¹, Vladimir V. Vigera²

¹ Rostov-on-Don Regional Children's Clinical Hospital
344015, Russian Federation, Rostov-on-Don, 14339th Strelkovoy Divisii St.

² Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevskiy Ln.

Abstract

Extravesical ureter ectopia is a rare cause of urinary incontinence. We are reporting a case of a 3-year-old girl with urinary incontinence. The girl was observed and treated for recurrent urinary tract infection (UTI) against the background of left-side duplication of the upper urinary tract and vesicoureteral reflux (VUR). Two-time endoscopic treatment using a dextranomer/hyaluronic acid allowed to eliminate VUR on both sides and achieve stable clinical and laboratory

remission of UTI. After potty training, the child had a constant drip of urine along with normal urination. The examination revealed extravesical ureter ectopia of the left duplicated kidney upper pole and a bladder space-occupying mass with hyperdense inclusions in the projection of the vesical trigone on the left, which we regarded as a result of the migration of the implant and the appearance of histopathological changes in it. The presence of a bladder space-occupying mass determined the choice of the surgical technique in favor of the formation of a ureterocystoanastomosis with a duplicated ectopic ureter and the removal of a bladder space-occupying mass. When managing patients after endoscopic treatment of VUR, it should be considered the possibility of morphological changes in the bulking agent due to the accumulation of calcium and uric acid salts.

Keywords: ectopic ureter; urinary incontinence; ureterocystoanastomosis; dextranomer/hyaluronic acid; CRM Vurdex; complete duplex collecting system

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** The parents signed informed consent for the publication of the child's data.

Authors' contributions: all authors made an equivalent contribution to the preparation of the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Vladimir V. Sizonov; e-mail: vsizonov@mail.ru

Received: 08/18/2021. **Accepted:** 10/12/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Makarov G.A., Sizonov V.V., Orlov V.M., Viger V.V. Extravesical reimplantation of an extravesical-ectopic ureter from the upper pole of a duplicated kidney. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):133–141. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–133–141.

Введение

Внепузырная эктопия устья мочеточника (ВЭУМ) встречается с частотой 0,05–0,025% (10 случаев на 19046 детей). У девочек ВЭУМ встречается в 5 раз чаще, чем у мальчиков. ВЭУМ у мальчиков чаще выявляют при отсутствии удвоения верхних мочевых путей (ВМП), в то время как у девочек оно в подавляющем числе случаев ассоциировано с полным удвоением ВМП [1]. ВЭУМ сопровождается полным удвоением мочевых путей в 80% случаев [2]. У девочек устье мочеточника может быть эктопировано в уретру (35%), преддверие влагалища (34%), влагалище (25%), в маточные трубы и матку (6%) [3].

Основным клиническим проявлением ВЭУМ является постоянное недержание мочи на фоне нормального мочеиспускания [4]. Трудности диагностики связаны с низкой функциональной активностью верхней половины почки, моча которой дренируется мочеточником с эктопированным устьем, что затрудняет визуализацию эктопированного устья мочеточника как при рентгенконтрастных исследованиях, так и при осмотре гениталий. С другой стороны, поздняя диагностика этих состояний связана с отсутствием жалоб у родителей пациентов до приучения к горшку и отказа от памперсов.

Частая ассоциация ВЭУМ с удвоением повышает вероятность выявления у пациентов инфекции мочевых путей (ИМП) как ассоциированной, так и не связанной с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). Первой линией хирургического лечения ПМР в настоящее время является эндоскопическое лечение с использованием различных

объёмобразующих препаратов. Тканевая реакция на болус объёмобразующего препарата варьирует в широком диапазоне: от кратковременного перифокального отёка до существенных структурных изменений, включающих формирование кальцификатов внутри болуса объёмобразующего вещества. Выявление и интерпретация описанных структурных изменений формируют ряд тактических вопросов, для решения которых не существует широкого профессионального консенсуса.

Не существует также единой хирургической тактики лечения этих пациентов. Широко используются геминефруретерэктомия (ГНЭ), нефруретерэктомия (НЭ), уретероуретероанастомоз (УУА), реимплантация мочеточника единым блоком или селективная реимплантация мочеточника верхней половины.

С этих точек зрения нам кажется интересным представление нашего клинического случая.

Описание клинического случая

В сентябре 2018 года трёхлетняя девочка поступила в нашу клинику с постоянным недержанием мочи на фоне нормальных мочеиспусканий, периодическую лейкоцитурию. Использовалось от двух до трёх прокладок в сутки. Её физическое и психическое развитие было нормальным. При осмотре гениталий сформированы правильно, кожа вокруг с умеренной гиперемией из-за постоянного подтекания мочи, источника подтекания мочи не обнаружено.

Из анамнеза известно, что в августе 2016 года пациентка была обследована в одной из клиник

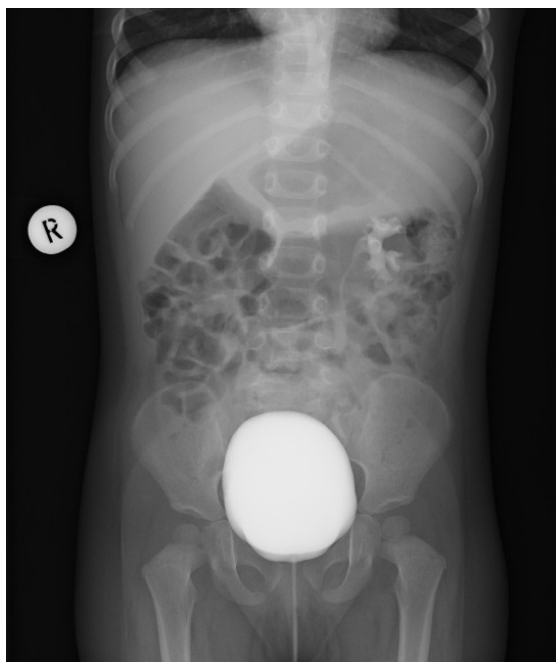


Рисунок 1. Микционная цистограмма: смешанный пузырно-мочеточниковый рефлюкс в нижнюю половину удвоенных мочевых путей левой почки

Figure 1. Voiding cystogram: mixed vesicoureteral reflux in the lower half of left-sided complete duplicated collecting system

другого города. По данным (стандартной и под электронно-оптическим преобразователем) микционной цистографии ПМР не были выявлены. При внутривенной урографии выявлен уретерогидронефроз (III по SFU) верхней половины удвоенной левой почки. Рекомендовано консервативное лечение.

Весной 2017 года находилась на стационарном лечении по месту жительства в связи

с активностью ИМП. Через два месяца рецидив ИМП. При повторной микционной цистографии выявлен ПМР 2-й степени, смешанный в нижнюю половину левой почки, и ПМР 2-й степени, смешанный справа. По данным статической нефросцинтиграфии, признаков снижения объема функционирующей паренхимы не выявлено. Выполнено эндоскопическое лечение ПМР с двух сторон с использованием в качестве имплантата декстраномера гиалуроновой кислоты (VURDEX). В последующем находилась под динамическим наблюдением по месту жительства с проведением периодически курсов антибактериальной терапии на фоне активации ИМП.

В мае 2018 года контрольная микционная цистография в клинике, где ранее выполнялось эндоскопическое лечение, выявила сохраняющийся смешанный ПМР в нижнюю половину удвоенных мочевых путей левой почки (рис. 1). В связи с низкой степенью рефлюкса повторное эндоскопическое лечение сочли нецелесообразным.

В октябре 2018 года девочка госпитализирована в нашу клинику для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. По данным СКТ органов брюшинного пространства, уретерогидронефроз верхней половины удвоенных ВМП слева. Почка справа без особенностей. В проекции треугольника Льева слева округлое образование размером 12–8 мм, неоднородной структуры с множественными гиперденсивными включениями (рис. 2).

Выполнена проба с индигокармином с целью дифференциальной диагностики причины

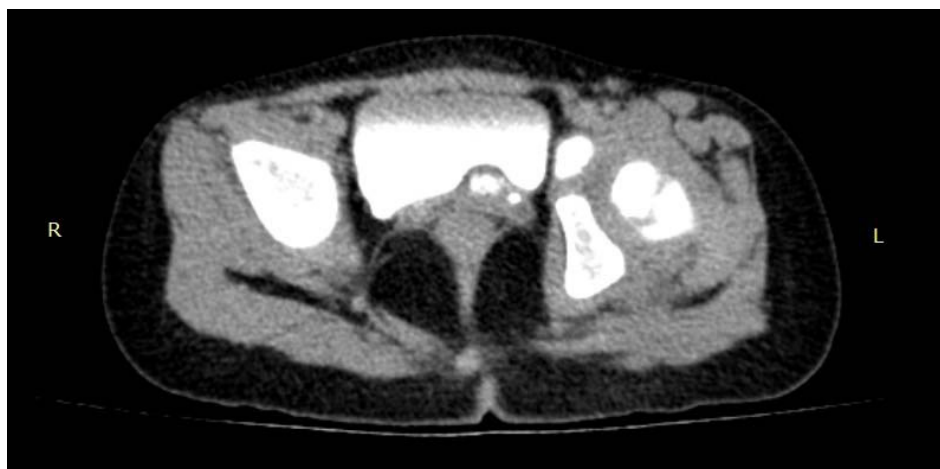


Рисунок 2. СКТ: образование в стенке мочевого пузыря

Figure 2. CT: bladder space-occupying mass

недержания мочи. Отделяемое в прокладку прозрачное, без примеси красителя, что позволило сделать вывод о наличии у девочки ВЭУМ. В течение суток в прокладки девочка теряла более 60 мл мочи. Родителям предложено хирургическое лечение.

В июле 2019 года выполнено повторное эндоскопическое лечение с использованием в качестве имплантата декстраномера гиалуроновой кислоты — CRM Vurdex (BioScience GmbH, Германия). В послеоперационном периоде удалось добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии ИМП. Явления недержания мочи сохранялись.

В январе 2020 года ребёнок госпитализирован для дообследования и хирургического лечения. Микционная цистография — ПМР с двух сторон не выявлен. В январе 2020 года микционная цистография — ПМР с двух сторон не выявлен. Аппаратная урофлоуметрия — показатели урофлоуметрической кривой в пределах нормы. Аппаратная цистометрия — параметры внутрипузырного давления в пределах нормы. Повторная проба с индигокармином — моча в прокладке без примеси красителя. УЗИ мочевого пузыря — образование стенки мочевого пузыря в области дна слева. По данным СКТ органов забрюшинного пространства — уретерогидронефроз верхней половины почки слева, образование стенки мочевого пузыря в области дна слева с множественными разнокалиберными гиперденсивными включениями. Почка справа без особенностей (рис. 3).

После предоперационной подготовки больной выполнена операция — уретероци-

стоанастомоз с мочеточником верхней половины почки слева, интрапузырное удаление новообразования мочевого пузыря.

Техника операции: поперечный надлонный разрез кожи длиной 5 см. Послойно рассечены ткани до апоневроза, последний рассечен вертикально по средней линии. Разведены волокна прямых мышц живота, внепузырно выделена нижняя треть мочеточников слева. Выделен максимально в дистальном направлении умеренно расширенный мочеточник верхней половины. Цистотомия. Сформировано сквозное отверстие в стенке мочевого пузыря выше проекции устья мочеточника нижней половины. Сформирован подслизистый тоннель длиной 4 см в поперечном направлении. Мочеточник верхней половины проведен через подслизистый тоннель, сформировано устье мочеточника. Ушит дефект слизистой в точке вхождения мочеточника верхней половины в мочевой пузырь.

Объёмное образование располагалось медиальнее устья левого мочеточника. После рассечения слизистой над объёмным образованием установлено, что оно имеет плотную капсулу в пределах стенки мочевого пузыря, окружающие ткани визуально не изменены. Тупым и острым путём образование иссечено с последующим ушиванием стенки мочевого пузыря Викрил 4/0 непрерывно. Рана слизистой ушита ПДС 6/0 непрерывно. Мочевой пузырь дренирован уретральным катетером, мочеточник верхней половины интубирован катетером № 6 Fr, дренирование паравезикального пространства.

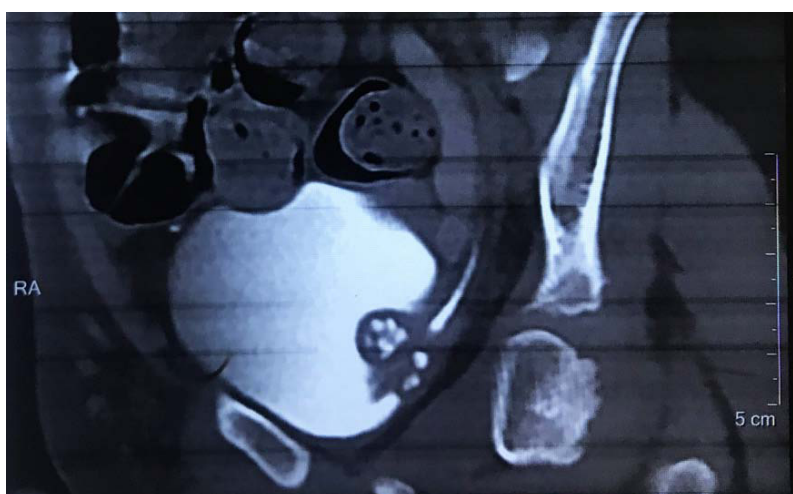


Рисунок 3. СКТ: гиперденсивное образование в мочевом пузыре слева
Figure 3. CT: left-sided hyperdense bladder space-occupying mass

Дренаж из паравезикального пространства удален на 3-и сутки, мочеточниковый катетер удален на 6-е сутки после операции. Уретральный катетер удален на 7-й день после операции.

При гистологическом исследовании образование мочевого пузыря было представлено полостным образованием с фиброзной капсулой, заполненной солями мочево́й кислоты и кальция с хроническим воспалением.

В послеоперационном периоде спустя месяц у ребёнка явлений дневного недержания мочи нет. Днём дизурии нет. По данным УЗИ почек, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) справа не расширена. ЧЛС слева верхняя половина переднезадний размер (ПЗР) до 6 мм; нижняя половина ЧЛС не расширена.

Обсуждение

Эктопированный мочеточник — это мочеточник, который не входит в тригональную область мочевого пузыря. Он может открываться в любом месте, начиная от шейки мочевого пузыря до промежности (во влагалище, матку и даже прямую кишку) [6]. Встречаемость этой патологии составляет 1 случай на 1900 новорождённых. Аномалию чаще выявляют у девочек (в 85% случаев). Более 80% девочек с эктопией мочеточника имеют удвоенные мочеточники, тогда как эктопия у мальчиков в подавляющем числе случаев не связана с удвоением ВМП [7].

ВЭУМ проявляется постоянным недержанием мочи на фоне нормальных мочеиспусканий после приучения к туалету. Постоянное недержание мочи, рецидивирующая ИМП и ПМР могут часто маскировать эктопию устья мочеточника [8].

УЗИ и микционная цистография остаются начальными методами диагностики для выявления ВЭУМ и удвоения мочевых путей. В настоящее время КТ мочевыводящих путей всё чаще используют для выявления удвоения мочевых путей и эктопии устья мочеточника [6, 8].

Хирургическое лечение направлено на то, чтобы сделать пациента сухим. Одновременно операция не должна оказывать отрицательного воздействия на нормальную половину почки. Для лечения эктопии мочеточника доступно много вариантов хирургических вмешательств. К ним относятся ГНЭ; реимплантация мочеточника/мочеточников (единым блоком или только эктопированного мочеточника); УУА (верхний или нижний)

[9]. Хирургия в каждом случае должна быть индивидуальной и выбор должен делаться в зависимости от анатомии мочеточника и функционального состояния верхней половины почки [10].

Верхнюю ГНЭ многие считают наиболее радикальной операцией, обеспечивающей практически абсолютный успех, с точки зрения избавления от недержания мочи. Этой хирургии отдаётся предпочтение, когда очевидно, что верхняя половина почки не функционирует и имеется выраженный уретерогидронефроз. Тем не менее, ГНЭ — сложное и травматичное вмешательство, не исключающее ятрогенного нарушения кровоснабжения оставшейся части почки с последующим нарушением её функции. Кроме того, не исключено формирование кистозного образования в проекции верхнего полюса оставленной части почки, связанного с неполным удалением паренхимы верхней половины. По данным различных авторов данные образования возникают после ГНЭ в 21–60% случаев, однако в большинстве своём не имеют никаких клинических проявлений и не требуют проведения повторного оперативного вмешательства [11, 12, 13, 14].

A. Beganović et al. [15] продемонстрировали хорошие результаты в исследовании 54 пациентов, перенёсших ГНЭ. У 94% пациентов было достигнуто удержание мочи. Однако наблюдалась послеоперационная дисфункция мочеиспускания у 11 (20%) пациентов, а вторичные вмешательства потребовались 17 (31%) пациентам.

Плюсами ГНЭ является то, что она позволяет избежать манипуляции на дистальном отделе мочеточников и устраняет в последующем возможные негативные системные реакции, связанные со структурными изменениями паренхимы верхней половины почки [16].

M.R. Gundeti et al. в 2005 году сообщали о состоянии функции нижней половины почки у 60 пациентов, которым была проведена открытая верхняя ГНЭ. У большинства пациентов (92%) в послеоперационном периоде нарушение функции нижней половины не отмечалось. Однако у 8% пациентов было выявлено снижение функции нижней половины на 10% и более [17].

Осложнением ГНЭ могут быть кровотечения, потеря функции нижней половины почки из-за спазма сосудов или их повреждения. G. Jayram et al. в своём исследовании показали, что этот риск варьирует от 5 до 9%

в детской популяции. С точки зрения авторов, потеря функции нижней половины почки в отдалённом периоде (у взрослых) может встречаться ещё чаще [18].

L. Joyeux et al. сообщают о 9-летнем ретроспективном многоцентровом исследовании 25 детей, перенёсших верхнюю ГНЭ. Они показали, что полной потери функции нижней половины почки не выявлено. Однако у 17% отмечалось небольшое снижение функции [19].

Важным аргументом сторонников ГНЭ является устранение возможности развития осложнений, связанных с изменениями верхнего полюса почки. J. B. Levy et al. отмечают, что артериальная гипертензия у пациентов с дисплазией ткани почки или без неё была связана с наличием почечных рубцов после рецидивирующей ИМП в здоровой половине [20].

D. A. Husmann сообщал более двух десятилетий назад, что эти осложнения носят единичный характер, а сохранённая дисплазированная половина, не требует удаления только на этом основании [21].

Таким образом, верхняя ГНЭ позволяет радикально решить проблему недержания мочи, но не исключает нарушение кровоснабжения нижнего полюса с возможной утратой его функции, что в сочетании с высокой травматичностью методики не позволяет, с нашей точки зрения, считать описанную технологию операцией выбора.

УУА — вариант хирургического лечения, вокруг которого ведётся активная дискуссия, посвящённая правомерности вовлечения в зону хирургического воздействия условно здорового мочеточника нижней половины почки. Техника привлекательна с точки зрения её малой травматичности, отсутствия тяжёлых осложнений с фатальными последствиями для почечной паренхимы ипсилатеральной почки. Эта техника исключает воздействие на мочевой пузырь.

Применение лапароскопических и роботизированных методов для УУА вызвало новый интерес к применению данной методики при лечении эктопии устья мочеточника.

J. Chacko et al. [22], D. J. McLeod et al. [23], J. E. Michaud et al. [24] показали, что при сильно расширенном мочеточнике уретероуретероанастомоз является безопасным и успешным методом лечения независимо от функции верхнего полюса.

Выполнение НЭ, ГНЭ и формирование ипсилатерального УУА не исключает возможность сохранения дистального отдела мочеточника. Оставшаяся культя мочеточника может стать причиной формирования синдрома культы мочеточника в виде рецидивирующей ИМП, гематурии, болевого синдрома и даже эмпиемы культы [25].

Реимплантация мочеточников/мочеточника верхней половины используется при сохранённой функции эктопированной половины почки. Применение этой методики подразумевает пересадку обоих мочеточников единым блоком или только эктопированного мочеточника. Результаты применения этой техники при лечении недержания мочи на фоне ВЭУМ были продемонстрированы C. D. Gran et al. [26] на опыте лечения 16 пациентов. По данным авторов, ни одному из пациентов не требовались дополнительные вмешательства в периоде наблюдения (62,3 месяцев). Подобные результаты были получены и M.-H. Wang [27].

Считается, что расширенные мочеточники имеют хорошее кровоснабжение и хорошо переносят рассечение. При тщательной диссекции расширенный отдел верхнего удвоенного мочеточника, при его эктопии, достаточно легко отделяется от мочеточника нижней половины на протяжении необходимом для его реимплантации. Похожая техника была описана M. Castagnetti et al. [28], который производил селективную реимплантацию мочеточника верхней половины у 16 пациентов.

В течение последних четырёх десятилетий активно используется при лечении ПМР трансуретральное введение объёмобразующих препаратов, которые обладают различными показателями стабильности. Одним из широко используемых в нашей стране препаратов является декстраномер гиалуроновой кислоты (Dx/HA) — CRM Vurdex (BioScience GmbH, Германия).

Гистопатологический эффект инъекций Dx/HA на дистальный отдел мочеточника был впервые исследован A. Stenberg et al. на животных моделях [29]. Впоследствии первое клиническое исследование было проведено теми же авторами, где они показали, что инъекция Dx/HA связана с гранулематозным воспалением, о чём свидетельствуют многоядерные гигантские клетки. Первоначально воспалительная реакция представляет собой активный клеточный процесс, который впоследствии сменяется фиброзом. В месте имплантации также наблюдаются кальцификация, псевдокапсуляция, инфильтрация фибробластами и воспалительными клетками [30].

М. Bozkurt et al. сообщают о сбивающем с толку рентгенографически обнаруженном кальцифицированном болюсе Дх/НА у пациентки с жалобами на боли в пояснице. Первоначально пациентке ошибочно выставлялся диагноз «Камень дистального отдела мочеточника» [31].

У нашей пациентки объёмное образование стенки мочевого пузыря до операции было расценено как результат миграции импланта и гистопатологических изменений окружающих тканей, что в последующем было подтверждено результатами гистологического исследования. Это оказало влияние на выбор хирургической тактики, так как запланированное удаление образования не исключало необходимость внепузырных манипуляций, которые делали удобным формирование уретероцистоанастомоза с мочеточником верхней половины после его экстравезикального выделения.

Заключение

Кальцификация импланта после эндоскопического лечения рефлюкса с применением Дх/НА редко регистрируемый вариант изменений. Наличие объёмного образования в зоне хирургического интереса определило выбор методики хирургии в пользу формирования уретероцистоанастомоза с мочеточником верхней половины удвоенной почки. Этот вариант хирургической технологии редко используется при лечении недержания мочи на фоне ВЭУМ. Представленный нами случай и результаты хирургического лечения подчёркивают необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности и безопасности уретероцистоанастомоза с мочеточником верхней половины удвоенной почки при лечении недержания мочи на фоне ВЭУМ.

ЛИТЕРАТУРА

- Demirtas T, Tombul ST, Golbasi A, Sonmez G, Demirtas A. The ectopic ureter opening into the vulva, which is a rare cause of lifelong urinary incontinence: Treatment with ureteroureterostomy. Urol Case Rep. 2021;36:101597. DOI: 10.1016/j.eucr.2021.101597.
- Ahmed S, Barker A. Single-system ectopic ureters: a review of 12 cases. J Pediatr Surg. 1992;27(4):491–6. DOI: 10.1016/0022-3468(92)90345-8.
- Ellerker AG. The extravesical ectopic ureter. Br J Surg. 1958;45(192):344–53. DOI: 10.1002/bjs.18004519209.
- Carrico C, Lebowitz RL. Incontinence due to an infraspincteric ectopic ureter: why the delay in diagnosis and what the radiologist can do about it. Pediatr Radiol. 1998;28(12):942–9. DOI: 10.1007/s002470050506.
- Glassberg KI, Braren V, Duckett JW, Jacobs EC, King LR, Lebowitz RL, Perlmutter AD, Stephens FD. Suggested terminology for duplex systems, ectopic ureters and ureteroceles. J Urol. 1984;132(6):1153–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)50072-5.
- Fernbach SK, Feinstein KA, Spencer K, Lindstrom CA. Ureteral duplication and its complications. Radiographics. 1997;17(1):109–27. DOI: 10.1148/radiographics.17.1.9017803.
- Vricella GJ, Ross JH, Vourganti S, Cherullo EE. Laparoscopic single-site nephrectomy: initial clinical experience in children. J Endourol. 2010;24(12):1957–61. DOI: 10.1089/end.2010.0034.
- Hanson GR, Gatti JM, Gittes GK, Murphy JP. Diagnosis of ectopic ureter as a cause of urinary incontinence. J Pediatr Urol. 2007;3(1):53–7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2005.06.009.
- Каганцов И.М., Сизонов В.В., Дубров В.И., Бондаренко С.Г., Акрамов Н.Р., Шмыров О.С., Кузовлева Г.И., Суров Р.В., Логвал А.А. Первый опыт уретероуретероанастомоза (уретеропиелоанастомоза) при удвоенной почке у детей. Вестник урологии. 2017;5(4):29–38. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-4-29-38.

REFERENCES

- Demirtas T, Tombul ST, Golbasi A, Sonmez G, Demirtas A. The ectopic ureter opening into the vulva, which is a rare cause of lifelong urinary incontinence: Treatment with ureteroureterostomy. Urol Case Rep. 2021;36:101597. DOI: 10.1016/j.eucr.2021.101597.
- Ahmed S, Barker A. Single-system ectopic ureters: a review of 12 cases. J Pediatr Surg. 1992;27(4):491–6. DOI: 10.1016/0022-3468(92)90345-8.
- Ellerker AG. The extravesical ectopic ureter. Br J Surg. 1958;45(192):344–53. DOI: 10.1002/bjs.18004519209.
- Carrico C, Lebowitz RL. Incontinence due to an infraspincteric ectopic ureter: why the delay in diagnosis and what the radiologist can do about it. Pediatr Radiol. 1998;28(12):942–9. DOI: 10.1007/s002470050506.
- Glassberg KI, Braren V, Duckett JW, Jacobs EC, King LR, Lebowitz RL, Perlmutter AD, Stephens FD. Suggested terminology for duplex systems, ectopic ureters and ureteroceles. J Urol. 1984;132(6):1153–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)50072-5.
- Fernbach SK, Feinstein KA, Spencer K, Lindstrom CA. Ureteral duplication and its complications. Radiographics. 1997;17(1):109–27. DOI: 10.1148/radiographics.17.1.9017803.
- Vricella GJ, Ross JH, Vourganti S, Cherullo EE. Laparoscopic single-site nephrectomy: initial clinical experience in children. J Endourol. 2010;24(12):1957–61. DOI: 10.1089/end.2010.0034.
- Hanson GR, Gatti JM, Gittes GK, Murphy JP. Diagnosis of ectopic ureter as a cause of urinary incontinence. J Pediatr Urol. 2007;3(1):53–7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2005.06.009.
- Kagantsov I. M., Sizonov V. V., Dubrov V. I., Bondarenko S. G., Akramov N. R., Shmyrov O. S., Kuzovleva G. I., Surov R. V., Longval A. A. First experience of the uretero-ureteroanastomosis (ureteropyeloanastomosis) in children with complete ureteral duplication. Vestnik Urologii. 2017;5(4):29–38. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-4-29-38.

- 10 Castagnetti M, El-Ghoneimi A. Management of duplex system ureterocele in neonates and infants. *Nat Rev Urol.* 2009;6(6):307–15. DOI: 10.1038/nrurol.2009.82.
- 11 Cabezali D, Maruszewski P, López F, Aransay A, Gomez A. Complications and late outcome in transperitoneal laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney in children. *J Endourol.* 2013;27(2):133–8. DOI: 10.1089/end.2012.0379.
- 12 Hiorns MP, Mazrani W, Mushtaq I, McHugh K. Follow-up imaging after laparoscopic heminephrectomy in children. *Pediatr Radiol.* 2008;38(7):762–5. DOI: 10.1007/s00247-008-0901-2.
- 13 Jayram G, Roberts J, Hernandez A, Heloury Y, Manoharan S, Godbole P, LeClair M, Mushtaq I, Gundeti MS. Outcomes and fate of the remnant moiety following laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney: a multicenter review. *J Pediatr Urol.* 2011;7(3):272–5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.02.029.
- 14 Mushtaq I, Haleblan G. Laparoscopic heminephrectomy in infants and children: first 54 cases. *J Pediatr Urol.* 2007;3(2):100–3. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.05.011.
- 15 Beganović A, Klijn AJ, Dik P, De Jong TP. Ectopic ureterocele: long-term results of open surgical therapy in 54 patients. *J Urol.* 2007;178(1):251–4. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.063.
- 16 Michaud JE, Akhavan A. Upper Pole Heminephrectomy Versus Lower Pole Ureteroureterostomy for Ectopic Upper Pole Ureters. *Curr Urol Rep.* 2017;18(3):21. DOI: 10.1007/s11934-017-0664-0.
- 17 Gundeti MS, Ransley PG, Duffy PG, Cuckow PM, Wilcox DT. Renal outcome following heminephrectomy for duplex kidney. *J Urol.* 2005;173(5):1743–4. DOI: 10.1097/01.ju.0000154163.67420.4d.
- 18 Jayram G, Roberts J, Hernandez A, Heloury Y, Manoharan S, Godbole P, LeClair M, Mushtaq I, Gundeti MS. Outcomes and fate of the remnant moiety following laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney: a multicenter review. *J Pediatr Urol.* 2011;7(3):272–5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.02.029.
- 19 Joyeux L, Lacreuse I, Schneider A, Moog R, Borgnon J, Lopez M, Varlet F, Becmeur F, Sapin E. Long-term functional renal outcomes after retroperitoneoscopic upper pole heminephrectomy for duplex kidney in children: a multicenter cohort study. *Surg Endosc.* 2017;31(3):1241–1249. DOI: 10.1007/s00464-016-5098-0.
- 20 Levy JB, Vandersteen DR, Morgenstern BZ, Husmann DA. Hypertension after surgical management of renal duplication associated with an upper pole ureterocele. *J Urol.* 1997;158(3 Pt 2):1241–4. DOI: 10.1097/00005392-199709000-00149.
- 21 Husmann DA. Renal dysplasia: the risks and consequences of leaving dysplastic tissue in situ. *Urology.* 1998;52(4):533–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00289-1.
- 22 Chacko JK, Koyle MA, Mingin GC, Furness PD 3rd. Ipsilateral ureteroureterostomy in the surgical management of the severely dilated ureter in ureteral duplication. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 2):1689–92. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.098.
- 23 McLeod DJ, Alpert SA, Ural Z, Jayanthi VR. Ureteroureterostomy irrespective of ureteral size or upper pole function: a single center experience. *J Pediatr Urol.* 2014;10(4):616–9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2014.05.003.
- 24 Michaud JE, Akhavan A. Upper Pole Heminephrectomy Versus Lower Pole Ureteroureterostomy for Ectopic Upper Pole Ureters. *Curr Urol Rep.* 2017;18(3):21. DOI: 10.1007/s11934-017-0664-0.
- 10 Castagnetti M, El-Ghoneimi A. Management of duplex system ureterocele in neonates and infants. *Nat Rev Urol.* 2009;6(6):307–15. DOI: 10.1038/nrurol.2009.82.
- 11 Cabezali D, Maruszewski P, López F, Aransay A, Gomez A. Complications and late outcome in transperitoneal laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney in children. *J Endourol.* 2013;27(2):133–8. DOI: 10.1089/end.2012.0379.
- 12 Hiorns MP, Mazrani W, Mushtaq I, McHugh K. Follow-up imaging after laparoscopic heminephrectomy in children. *Pediatr Radiol.* 2008;38(7):762–5. DOI: 10.1007/s00247-008-0901-2.
- 13 Jayram G, Roberts J, Hernandez A, Heloury Y, Manoharan S, Godbole P, LeClair M, Mushtaq I, Gundeti MS. Outcomes and fate of the remnant moiety following laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney: a multicenter review. *J Pediatr Urol.* 2011;7(3):272–5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.02.029.
- 14 Mushtaq I, Haleblan G. Laparoscopic heminephrectomy in infants and children: first 54 cases. *J Pediatr Urol.* 2007;3(2):100–3. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.05.011.
- 15 Beganović A, Klijn AJ, Dik P, De Jong TP. Ectopic ureterocele: long-term results of open surgical therapy in 54 patients. *J Urol.* 2007;178(1):251–4. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.063.
- 16 Michaud JE, Akhavan A. Upper Pole Heminephrectomy Versus Lower Pole Ureteroureterostomy for Ectopic Upper Pole Ureters. *Curr Urol Rep.* 2017;18(3):21. DOI: 10.1007/s11934-017-0664-0.
- 17 Gundeti MS, Ransley PG, Duffy PG, Cuckow PM, Wilcox DT. Renal outcome following heminephrectomy for duplex kidney. *J Urol.* 2005;173(5):1743–4. DOI: 10.1097/01.ju.0000154163.67420.4d.
- 18 Jayram G, Roberts J, Hernandez A, Heloury Y, Manoharan S, Godbole P, LeClair M, Mushtaq I, Gundeti MS. Outcomes and fate of the remnant moiety following laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney: a multicenter review. *J Pediatr Urol.* 2011;7(3):272–5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.02.029.
- 19 Joyeux L, Lacreuse I, Schneider A, Moog R, Borgnon J, Lopez M, Varlet F, Becmeur F, Sapin E. Long-term functional renal outcomes after retroperitoneoscopic upper pole heminephrectomy for duplex kidney in children: a multicenter cohort study. *Surg Endosc.* 2017;31(3):1241–1249. DOI: 10.1007/s00464-016-5098-0.
- 20 Levy JB, Vandersteen DR, Morgenstern BZ, Husmann DA. Hypertension after surgical management of renal duplication associated with an upper pole ureterocele. *J Urol.* 1997;158(3 Pt 2):1241–4. DOI: 10.1097/00005392-199709000-00149.
- 21 Husmann DA. Renal dysplasia: the risks and consequences of leaving dysplastic tissue in situ. *Urology.* 1998;52(4):533–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00289-1.
- 22 Chacko JK, Koyle MA, Mingin GC, Furness PD 3rd. Ipsilateral ureteroureterostomy in the surgical management of the severely dilated ureter in ureteral duplication. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 2):1689–92. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.098.
- 23 McLeod DJ, Alpert SA, Ural Z, Jayanthi VR. Ureteroureterostomy irrespective of ureteral size or upper pole function: a single center experience. *J Pediatr Urol.* 2014;10(4):616–9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2014.05.003.
- 24 Michaud JE, Akhavan A. Upper Pole Heminephrectomy Versus Lower Pole Ureteroureterostomy for Ectopic Upper Pole Ureters. *Curr Urol Rep.* 2017;18(3):21. DOI: 10.1007/s11934-017-0664-0.

- 25 Каганцов И.М., Щедров Д.Н., Сизонов В.В., Дубров В.И., Бондаренко С.Г., Кузовлева Г.И., Пирогов А.В., Сварич В.Г., Орлов В.М., Староверов О.В. Синдром культи мочеточника после уретероуретероанастомоза, геминефрэктомии и нефрэктомии у детей. Вестник урологии. 2020;8(4):32–43. DOI: 10.21886/2308–6424–2020–8–4–32–43.
- 26 Gran CD, Kropp BP, Cheng EY, Kropp KA. Primary lower urinary tract reconstruction for nonfunctioning renal moieties associated with obstructing ureteroceles. J Urol. 2005;173(1):198–201. DOI: 10.1097/01.ju.0000148374.64478.b5.
- 27 Wang MH. Persistent Urinary Incontinence: A Case Series of Missed Ectopic Ureters. Urol Case Rep. 2015;3(6):223–5. DOI: 10.1016/j.eucr.2015.07.003.
- 28 Castagnetti M, Canali R, Mastrocinque G, Esposito C, Rigamonti W. Dismembered extravesical reimplantation of dilated upper pole ectopic ureters in duplex systems. J Pediatr Surg. 2013;48(2):459–63. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.11.050.
- 29 Stenberg A, Larsson E, Lindholm A, Ronneus B, Stenberg A, Läckgren G. Injectable dextranomer-based implant: histopathology, volume changes and DNA-analysis. Scand J Urol Nephrol. 1999;33(6):355–61. DOI: 10.1080/003655999750016988.
- 30 Stenberg A, Larsson E, Läckgren G. Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: histological findings. J Urol. 2003;169(3):1109–13. DOI: 10.1097/01.ju.0000053013.49676.89.
- 31 Bozkurt M, Agalarov S, Merder E, Altunrende F. Dextranomer/Hyaluronic Acid Calcification Masquerading as Distal Ureteral Calculi in a Patient Previously Treated for Vesicoureteral Reflux. J Endourol Case Rep. 2018;4(1):51–52. DOI: 10.1089/cren.2017.0051.
- 25 Kagantsov I.V., Shchedrov D.N., Sizonov V.V., Dubrov V.I., Bondarenko S.G., Kuzovleva G.I., Pirogov A.V., Svarich V.G., Orlov V.M., Staroverov O.V. Ureteral stump syndrome after ureteroureteroanastomosis, heminephrectomy and nephrectomy in children. Vestnik Urologii. 2020;8(4):32–43. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308–6424–2020–8–4–32–43/
- 26 Gran CD, Kropp BP, Cheng EY, Kropp KA. Primary lower urinary tract reconstruction for nonfunctioning renal moieties associated with obstructing ureteroceles. J Urol. 2005;173(1):198–201. DOI: 10.1097/01.ju.0000148374.64478.b5.
- 27 Wang MH. Persistent Urinary Incontinence: A Case Series of Missed Ectopic Ureters. Urol Case Rep. 2015;3(6):223–5. DOI: 10.1016/j.eucr.2015.07.003.
- 28 Castagnetti M, Canali R, Mastrocinque G, Esposito C, Rigamonti W. Dismembered extravesical reimplantation of dilated upper pole ectopic ureters in duplex systems. J Pediatr Surg. 2013;48(2):459–63. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.11.050.
- 29 Stenberg A, Larsson E, Lindholm A, Ronneus B, Stenberg A, Läckgren G. Injectable dextranomer-based implant: histopathology, volume changes and DNA-analysis. Scand J Urol Nephrol. 1999;33(6):355–61. DOI: 10.1080/003655999750016988.
- 30 Stenberg A, Larsson E, Läckgren G. Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: histological findings. J Urol. 2003;169(3):1109–13. DOI: 10.1097/01.ju.0000053013.49676.89.
- 31 Bozkurt M, Agalarov S, Merder E, Altunrende F. Dextranomer/Hyaluronic Acid Calcification Masquerading as Distal Ureteral Calculi in a Patient Previously Treated for Vesicoureteral Reflux. J Endourol Case Rep. 2018;4(1):51–52. DOI: 10.1089/cren.2017.0051.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Геннадий Анатольевич Макаров — детский уролог-андролог детского уроandroлогического отделения ГБУ РО «ОКДБ»

г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4895-7533>
e-mail: g.a.makarov@yandex.ru

Владимир Валентинович Сизонов — доктор медицинских наук, доцент; заведующий детским уроandroлогическим отделением ГБУ РО «ОКДБ»: профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>
e-mail: vsizonov@mail.ru

Владимир Михайлович Орлов — кандидат медицинских наук, детский уролог-андролог детского уроandroлогического отделения ГБУ РО «ОКДБ»

г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0706-5723>
e-mail: diggyboo@bk.ru

Владимир Васильевич Вигера — ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4177-6772>
e-mail: vigeravladimir@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gennadiy A. Makarov — M.D., Pediatric Urologist and Andrologist, Pediatric Urology and Andrology Division, Rostov Regional Children's Clinical Hospital

Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4895-7533>
e-mail: g.a.makarov@yandex.ru

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

Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>
e-mail: vsizonov@mail.ru

Vladimir M. Orlov — M.D., Cand.Sc. (Med); Pediatric Urologist and Andrologist, Pediatric Urology and Andrology Division, Rostov Regional Children's Clinical Hospital

Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0706-5723>
e-mail: diggyboo@bk.ru

Vladimir V. Viger — Resident, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4177-6772>
e-mail: vigeravladimir@yandex.ru

УДК 616.5–002.4:616.665–002.28–089
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-142-146>



Обширный некроз кожи полового члена после хирургического лечения болезни Пейрони

© Марлен Э. Топузов, Олег В. Стецки, Станислав М. Басок, Пётр В. Кустов, Осман А. Абинов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Аннотация

Представлен случай хирургического лечения обширного некроза кожи полового члена, развившегося после хирургической коррекции болезни Пейрони. Пациенту была выполнена корпоропластика с использованием аутовены. Поздний послеоперационный период у больного осложнился обширным некрозом кожи полового члена, что в дальнейшем потребовало повторного оперативного вмешательства. Первым этапом оперативного лечения было выполнено иссечение некротизированных тканей кожи полового члена. В послеоперационном периоде с целью подготовки раны к последующей кожной аутотрансплантации в течение десяти дней выполняли аппликации на раневую поверхность полового члена химотрипсина с мазью, содержащей диоксометилтетрагидропиримидин с хлорамфениколом. Далее на раневую поверхность в течение пяти дней выполняли аппликации с полимерным дренирующим сорбентом «Асептисорб-ДТ» до очищения раны и образования грануляционной ткани. Вторым этапом оперативного лечения выполнена заместительная пластика кожи полового члена свободным перфорированным кожным графтом.

Ключевые слова: болезнь Пейрони; искривление полового члена; некроз кожи полового члена; заместительная кожная пластика

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Марлен Эскендерович Топузов; e-mail: martop@mail.ru

Поступила в редакцию: 22.10.2021. **Принята к публикации:** 14.12.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Топузов М.Э., Стецки О.В., Басок С.М., Кустов П.В., Абинов О.А. Обширный некроз кожи полового члена после хирургического лечения болезни Пейрони. *Вестник урологии*. 2021;9(4):142–146. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-142-146.

Extensive penile skin necrosis after surgery for Peyronie's disease

© Marlen E. Topuzov, Oleg V. Stetsik, Stanislav M. Basok, Peter V. Kustov, Osman A. Abinov

Mechnikov North-Western State Medical University
191015, Russian Federation, St. Petersburg, 41 Kirochnaya St.

Abstract

The clinical case represents the surgical correction of postoperative complications in a patient with Peyronie's disease. The patient underwent flap corporoplasty using an autovein. The late postoperative period in the patient was complicated by extensive necrosis of the penile skin, which required repeated surgery as follows. The first stage of surgical treatment was performed by excision of necrotic tissues of the penile skin. Within 10 days of the postoperative period, chymotrypsin with an ointment containing dioxomethyltetrahydropyrimidine with chloramphenicol was applied to the penile wound surface to prepare the wound for subsequent skin autotransplantation. Further, within 5 days, the polymeric drainage sorbent «Aseptisorb DT» was applied to the wound surface until the wound was cleansed and granulation tissue was formed. The second stage of the surgical treatment performed penile skin replacement plasty with a free perforated skin graft taken from the patient's femoral surface.

Keywords: Peyronie's disease; penile curvature; penile skin necrosis; replacement skin plastic

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** The patient signed informed consent to the publication of his data.

Authors' contributions: All authors made an equivalent contribution to the preparation of the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Marlen E. Topuzov; e-mail: martop@mail.ru

Received: 10/22/2021. Accepted: 12/14/2021. Published: 12/26/2021.

For citation: Topuzov M.E., Stetsik O.V., Basok S.M., Kustov P.V., Abinov O.A. Extensive penile skin necrosis after surgery for Peyronie's disease. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):142–146. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-142-146.

Введение

Фибропластическая индукция полового члена (Болезнь Пейрони) — заболевание соединительной ткани, характеризующееся образованием фиброзных образований и/или бляшек в белочной оболочке, которые могут приводить к эректильной деформации полового члена. За последние десятилетия отмечают увеличение заболеваемости болезнью Пейрони. Распространённость заболевания в мужской популяции колеблется от 0,4 до 9,0%. Возраст 65% пациентов составляет 40–60 лет. У мужчин моложе 20 лет встречается в 0,6–1,5% случаев. Этиология болезни Пейрони полностью не изучена. Наиболее вероятные причины болезни Пейрони — микротравмы с образованием микрогематом с отложением фибрина, что является пусковым механизмом воспаления [1]. Во время эрекции белочная оболочка кавернозных тел растягивается и истончается (толщина в состоянии покоя составляет до 5 мм, а в состоянии эрекции — до 0,5 мм), что делает её подверженной травмам. Травма может быть получена: 1) при позе женщины «сверху» (во время полового акта) создаётся высокое давление на относительно слабую перегородку кавернозных тел; 2) во время фрикционных движений мужчина ударяется половым членом в промежность своего партнера; 3) агрессивное манипулирование половым членом во время мастурбации [2]. К факторам риска развития заболевания относят сахарный диабет, гипертоническую болезнь, нарушение липидного обмена, ишемическую кардиопатию, курение, злоупотребление алкоголем. При болезни Пейрони мочеиспускательный канал в патологический процесс не вовлекается. Изъязвлений, злокачественных перерождений узлов также не наблюдается. Клинические проявления болезни Пейрони представлены болью, деформацией полового члена при эрекции и наличием зон уплотнения белочной оболочки и межкавернозной перегородки, определяющихся при пальпации [3]. При наличии клинических проявлений заболевания назначают консервативное лечение, а при необходимости выполняют оперативные вмешательства. Показаниями к оперативному

му лечению являются искривление полового члена, препятствующее половому акту, угол искривления более 30 градусов, наличие бляшек больших размеров, приводящих к искривлению полового члена. Оперативные вмешательства при болезни Пейрони можно разделить на два вида: операции, укорачивающие половой член, и операции, удлиняющие половой член (пликация белочной оболочки по методу П. А. Щеплева). Устранить искривление полового члена без его укорочения позволяют пластические операции, такие как заместительная корпоропластика или графтинг, когда дефект белочной оболочки после иссечения бляшки закрывают трансплантатом [4, 5, 6, 7]. В качестве ауто трансплантатов используют аутовену, белочную или влажлищную оболочку яичка, слизистую щеки, фасциальный или кожный графт. К аллогرافтам относятся трупный перикард, трупная широкая фасция, трупная твёрдая мозговая оболочка. Ксенографтами могут быть подслизистая основа тонкой кишки свиньи, бычий перикард (ксеноперикард), дерма свиньи. Синтетические трансплантаты представлены гортексом, даксоном, силастиком [8].

Описание клинического случая

В данном сообщении представлен клинический случай хирургического лечения больного К., 44 года, поступившего в феврале 2021 года в урологическое отделение СЗГМУ им. И. И. Мечникова с диагнозом «Болезнь Пейрони». Жалобы на искривление полового члена в дорсальном направлении, боль при эрекции, невозможность проведения полового акта. Считает себя больным с июля 2020 года, когда отметил появление плотного образования на дорсальной поверхности в области средней трети полового члена. В течение месяца после обнаружения во время эрекции стал отмечать искривление полового члена, со временем появились выраженные болевые ощущения. Травмы полового члена отрицает. Проводилась консервативная терапия без положительной динамики. При пальпации на дорсальной поверхности полового члена определяется плотный безболезненный тяж размером 0,7 × 2,5 см. В состоянии эрекции отмечается

искривление полового члена в дорсальном направлении до 50° (рис. 1).



Рисунок 1. Искривление полового члена в дорсальном направлении при болезни Пейрони
Figure 1. Penile curvature (dorsal) in Peyronie's disease

Пациенту выполнено оперативное лечение — корпоропластика аутовеной. Ход операции: под внутривенным наркозом после обработки операционного поля, на 1,5 см ниже венечной борозды выполнен циркулярный разрез кожи полового члена. Внешний листок кожи полового члена скальпирован к корню. По боковой поверхности полового члена в проекции изгиба выполнены разрезы фасции Бака с двух сторон по 6 см, сосудисто-нервный пучок выделен до белочной оболочки, взят на резиновые держалки. В пещеристое тело установлен катетер бабочка, наложен давящий турникет у корня полового члена. Для достижения искусственной эрекции в пещеристые тела по катетеру введено 40 мл физиологического раствора, достигнута эрекция, по дорсальной поверхности визуализируется изгиб полового члена под углом 50°. Поражённая часть белочной оболочки вскрыта H-образным разрезом. Дефект белочной оболочки замещён трансплантатом аутовены. Проведена проверка на герметичность, повторно введено 40 мл физиологического раствора, герметичность удовлетворительна. Тщательный гемостаз. Послойное ушивание Фасции Бака и кожи полового члена. Выполнена циркумцизия. Мочевой пузырь дренирован уретральным катетером Фолея Ch 14. Асептическая давящая повязка.

На третьи сутки после операции во время перевязки отмечен циркулярный цианоз дистальной части кожи полового члена. Уретральный катетер удалён на пятые сутки

после операции. Больной выписан на амбулаторное лечение.

При повторном обращении, спустя 18 суток после операции, во время перевязки выявлен циркулярный некроз кожи полового члена (рис. 2). Осуществлена некрэктомия тканей полового члена. От пластики полового члена по методу Сапожкова-Райха пациент отказался. Одномоментная заместительная пластика кожи полового члена не представлялась возможным. Было принято решение о консервативном введении раны и подготовке к следующему этапу хирургического лечения. В первые 10 суток производились влажные перевязки с аппликацией химотрипсина с мазью, содержащей диоксометилтетрагидропиримидин с хлорамфениколом, следующие 5 суток выполняли перевязки полимерным дренирующим сорбентом «Асептисорб-ДТ».



Рисунок 2. Циркулярный некроз кожи полового члена

Figure 2. Circular penile skin necrosis

После очищения раны и образования грануляционной ткани произведено оперативное лечение — заместительная пластика кожи полового члена свободным перфорированным кожным графтом. Забор донорской кожи произведён с передней поверхности правого бедра пациента. Выполнена обработка раневой поверхности полового члена. На область кожного дефекта 3–4 см шириной уложен кожный графт, который фиксирован синтетическим плетеным шовным материалом 5/0 со средним сроком рассасывания по всей его поверхности (рис. 3). Наложена асептическая повязка на половой член и ме-

CLINICAL CASES



Рисунок 3. Внешний вид полового члена после кожной аутоотрансплантации

Figure 3. Performed penile skin replacement surgery with a free perforated skin graft.



Рисунок 4. Внешний вид полового члена через 2 месяца после пересадки кожи

Figure 4. Penis view 2 months after skin replacement surgery

сто забора донорской кожи. Мочевой пузырь дренирован уретральным катетером Фолея 14 Ch. Заживление раны удовлетворительное. Через два месяца приживление кожного графта удовлетворительное (рис. 4). Пациент отмечает снижение чувствительности в области участка пересадки по вентральной поверхности полового члена и удлинение времени полового акта, при этом отсутствует искривление полового члена

Обсуждение

Хирургическое лечение болезни Пейрони является распространённым способом коррекции данного заболевания. Одним из редких видов осложнений в послеоперационном периоде является некроз кожи

полового члена. В литературе описаны единичные случаи данного осложнения [9]. Причинами некроза могут являться: грубое выделение дорсального сосудисто-нервного пучка, очень тугая давящая повязка, выраженный отёк тканей и недостаточное дренирование.

Заключение

Одним из распространённых методов лечения обширного некроза кожи полового члена является пластика по методу Сапожкова-Райха. В качестве альтернативного варианта хирургического лечения обширного некроза кожи полового члена может быть применена заместительная пластика свободным перфорированным кожным графтом.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Treatment of Peyronie's disease with local interferon-alpha 2b. BJU Int. 2001;87(7):654–7. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02139.x.
- 2 Levine LA, Schmid TM, Emeigh Hart SG, Tittelbach T, McLane MP, Tursi JP. PD22–03 Collagenase clostridium histolyticum degrades type I and III collagen while sparing type IV collagen in vitro in Peyronie's plaque explants. J Urol. 2014;191: e672–e673. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.1854.
- 3 Москалева Ю. С., Остапченко А. Ю., Корнеев И. А. Болезнь Пейрони. Урологические ведомости. 2015;5(4):30–35. DOI: 10.17816/uroved5430–35.
- 4 Москалева Ю. С., Корнеев И. А. Результаты хирургического лечения при болезни Пейрони. Урологические ведомости. 2017;7(1):25–29. DOI: 10.17816/uroved7125–29.
- 5 Калинина С. Н., Фесенко В. Н., Никольский А. В., Бурлака О. О. Хирургическое лечение болезни Пейрони. Урологические ведомости. 2018;8(2):24–29. DOI: 10.17816/uroved8224–29.

REFERENCES

- 1 Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Treatment of Peyronie's disease with local interferon-alpha 2b. BJU Int. 2001;87(7):654–7. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02139.x.
- 2 Levine LA, Schmid TM, Emeigh Hart SG, Tittelbach T, McLane MP, Tursi JP. PD22–03 Collagenase clostridium histolyticum degrades type I and III collagen while sparing type IV collagen in vitro in Peyronie's plaque explants. J Urol. 2014;191: e672–e673. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.1854.
- 3 Moscaleva Y. S., Ostapchenko A. Y., Korneyev I. A. Peyronie's disease. Urology reports (St. — Petersburg). 2015;5(4):30–35. DOI: 10.17816/uroved5430–35.
- 4 Moscaleva Y. S., Korneyev I. A. Results of surgical treatment of Peyroni's disease. Urology reports (St. — Petersburg). 2017;7(1):25–29. DOI: 10.17816/uroved7125–29.
- 5 Kalinina S. N., Fesenko V. N., Nikolskii A. V., Burlaka O. O. Surgical treatment of Peyronie disease. Urology reports (St. — Petersburg). 2018;8(2):24–29. DOI: 10.17816/uroved8224–29.

- 6 Калмин О.В., Никольский В.И., Федорова М.Г., Янгуразова Е.В., Никольский А.В. Морфологические изменения ксеноперикарда в условиях гнойно-воспалительного процесса. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011;(4):12–20. eLIBRARY ID: 17255076.
- 7 Carson CC. Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease. Int J Impot Res. 1998;10(2):125–8. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900330.
- 8 Mufti GR, Aitchison M, Bramwell SP, Paterson PJ, Scott R. Corporeal plication for surgical correction of Peyronie's disease. J Urol. 1990;144(2 Pt 1):281–2; discussion 283. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39432-6.
- 9 Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Истратов А.Л., Васильева Е.Е. Пластическая хирургия урогенитальной области у мужчин. Часть 1. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012;(10):65–69. eLIBRARY ID: 18226426.
- 6 Kalmin O.V., Nikolsky V.I., Fyodorova M.G., Yangurazova E.V., Nikolsky A.V. Morfologicheskie izmeneniya ksenoperikarda v usloviyah gnojno-vospalitel'nogo processa. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2011;(4):12–20. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17255076.
- 7 Carson CC. Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease. Int J Impot Res. 1998;10(2):125–8. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900330.
- 8 Mufti GR, Aitchison M, Bramwell SP, Paterson PJ, Scott R. Corporeal plication for surgical correction of Peyronie's disease. J Urol. 1990;144(2 Pt 1):281–2; discussion 283. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39432-6.
- 9 Milanov N.O., Adamian R.T., Istratov A.L., Vasil'eva E.E. The plastic surgery of the male urogenital tract. Part 1: falloplasty; fallourethoplasty. Pirogov Russian journal of surgery. 2012;(10):65–69. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18226426.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марлен Эскендерович Топузов — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-7765-0122>
e-mail: martop@mail.ru

Олег Васильевич Стецки — кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-1237-9746>
e-mail: oleg.stetcik@szgmu.ru

Станислав Михайлович Басок — врач-уролог Клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2173-7485>
e-mail: stas_basok@mail.ru

Пётр Владимирович Кустов — аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-4075-3205>
e-mail: wisttut@gmail.com

Осман Арсланбекович Абинов — клинический ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1510-7612>
e-mail: osmanabinov1111@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marlen E. Topuzov — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7765-0122>
e-mail: martop@mail.ru

Oleg V. Stetsik — M.D., Cand.Sc. (Med); Assist. Prof., Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1237-9746>
e-mail: oleg.stetcik@szgmu.ru

Stanislav M. Basok — M.D.; Urologist, Peter the Great Clinic, Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2173-7485>
e-mail: stas_basok@mail.ru

Peter V. Kustov — M.D.; Postgrad. student, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4075-3205>
e-mail: wisttut@gmail.com

Osman A. Abinov — Resident, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1510-7612>
e-mail: osmanabinov1111@mail.ru

УДК 616.697

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-147-155>

Мужская фертильность: обзор публикаций июля — сентября 2021 года

© Дмитрий С. Рогозин

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Аннотация

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 в III квартале (июль — сентябрь) 2021 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: способность ооцитов к ремонту повреждённых цепочек ДНК сперматозоидов, эффективность ИКСИ при AZF-с микроделециях, старший возраст мужчины при бесплодии, искусственный интеллект в клиниках репродукции, нормы показателей спермограммы, генетические причины бесплодия, эффект хирургического лечения варикоцеле в отношении ДНК-фрагментации, роль ИКСИ в частоте хромосомных аномалий у потомства, безопасность вакцинации от COVID-19 для сперматогенеза, а также новое 6-е руководство ВОЗ по исследованию эякулята.

Ключевые слова: варикоцеле; вспомогательные репродуктивные технологии; ДНК-фрагментация сперматозоидов; ИКСИ; искусственный интеллект; мужское бесплодие; не-обструктивная азооспермия; старший отцовский возраст; AZF-фактор; COVID-19

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Дмитрий Сергеевич Рогозин; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Поступила в редакцию: 17.11.2021. **Принята к публикации:** 14.12.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Рогозин Д. С. Мужская фертильность: обзор публикаций июля — сентября 2021 года. *Вестник урологии*. 2021;9(4):147–155. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-147-155.

Male fertility: a review of the publications July — September 2021

© Dmitriy S. Rogozin

South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, 64 Vorovskogo St.

Abstract

The article provides an overview of the most significant publications on the topic of male infertility. The main selection criteria were considered the practical significance 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, we formed a list of 10 articles published in the III quarter (July — September) of 2021. The review included articles concerning the following issues: the ability of oocytes to repair damaged DNA-chains of sperm cells, the effectiveness of ICSI in AZF-c microdeletions, the advanced paternal age, artificial intelligence in reproductive clinics, genetic causes of infertility, the effect of surgical treatment of varicocele concerning DNA fragmentation, the role of ICSI in the frequency of chromosomal abnormalities in offspring, the safety of COVID-19 vaccination for spermatogenesis, as well as the novel WHO 6 manual for semen investigation.

Keywords: advanced paternal age; artificial intelligence; assisted reproductive technologies; AZF factor; COVID-19; DNA fragmentation of sperm; ICSI; male infertility; nonobstructive azoospermia; varicocele

Financing. The study did not have sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

✉ **Corresponding author:** Dmitriy S. Rogozin; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Received: 11/17/2021. **Accepted:** 12/14/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Rogozin D. S. Male fertility: a review of the publications July — September 2021. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):147–155. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-147-155.

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 по данным SCImago Journal Rank (SJR), в котором она была опубликована. В результате сформирован список из 10 работ, вышедших в III квартале (июль — сентябрь) 2021 года.

10. Oocyte ability to repair sperm DNA fragmentation: the impact of maternal age on intracytoplasmic sperm injection outcomes. Setti AS, Braga DPAF, Provenza RR, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Fertility Sterility. 2021, Jul;116 (1):123–129.

На данный момент уже можно считать доказанным факт того, что повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов ассоциирована с бесплодием, невынашиванием беременности и неудачами ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии). Также мы неоднократно отмечали, что данный показатель повышается с возрастом мужчины [1]. Сперматозоид не обладает инструментами для «ремонта» разрывов цепочек ДНК, однако известно, что этими инструментами может обладать яйцеклетка и что данные механизмы вступают в силу после её оплодотворения сперматозоидом. При этом ранее была высказана гипотеза (и уже нашла подтверждение в клинических исследованиях) о том, что данные ресурсы «ремонта» ДНК сперматозоида тем мощнее, чем моложе женщина. Высокий возраст отца и ассоциированная с ним повышенная ДНК-фрагментация перестают быть критическим препятствием к рождению здорового ребёнка в случае, если мать моложе 30 (а в идеале 25) лет. В обсуждаемой работе [2] бразильские авторы проверяют данную гипотезу.

Изучены результаты протоколов ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов) 540 супружеских пар. В соответствии с возрастом матери их разделили на 3 группы (до 36 лет, 37–40 лет, старше 40 лет), а также на 2 группы — в соответствии с ДНК-фрагментацией сперматозоидов (менее 30% и более 30%). Установлено, что повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов наиболее существенно ухудшает результаты ИКСИ при возрасте женщины старше 40 лет (вероятность наступления бе-

ременности — 7,7% против 20%, вероятность невынашивания — 100% против 12,5%). Неожиданный результат — отсутствие значимого отличия между группами до 36 и 37–40 лет.

Таким образом, яйцеклетки женщин моложе 40 лет сохраняют эффективные механизмы «ремонта» повреждённых цепочек ДНК сперматозоидов, тогда как пары, где женщина старше 40 лет, а у мужчины имеется повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов, имеют крайне низкую вероятность живорождения. До начала протокола ЭКО/ИКСИ необходимо информировать об этом пациентов, а также использовать все возможности для снижения фрагментации ДНК.

9. Poor intracytoplasmic sperm injection outcome in infertile males with azoospermia factor c microdeletions. Zhang L, Mao JM, Li M, Lian Y, Lin SL, Chen LX, Yan LY, Qiao J, Liu P. Fertility Sterility. 2021 Jul;116 (1):96–104.

У пациентов с азооспермией или тяжёлой олигозооспермией в 10–20% случаев причиной являются микроделеции длинного плеча Y-хромосомы (AZF-фактор), при этом данная частота может существенно различаться в разных регионах мира. Пациенты с делециями региона AZF-с встречаются чаще всего и сохраняют шансы (в отличие от AZF-a и AZF-b) на успех после ИКСИ. При этом данные об эффективности ИКСИ у таких пациентов существенно разнятся. В данной работе [3] авторы из Китая определили эффективность ИКСИ у пациентов с микроделециями AZF-с. Контрольной группой выступили больные с азооспермией или тяжёлой олигозооспермией, вызванными другими причинами.

Было установлено, что результаты ИКСИ у пациентов с AZF-с делециями значимо хуже по сравнению с другими причинами азооспермии или тяжёлой олигозооспермии (вероятность живорождения 35% против 53%). Однако при анализе статьи сразу бросается в глаза существенный недостаток. Судя по всему, из контрольной группы не были исключены больные с обструктивной азооспермией, хорошие результаты которых возможно повлияли на итоговый результат. Кроме того, вероятность живорождения в 35% всё равно является неплохим шансом, который можно и нужно использовать.

8. Is increasing paternal age negatively associated with donor oocyte recipient success? A paired analysis using sibling oocytes. McCarter

K, Setton R, Chung A, An A, Rosenwaks Z, Spandorfer S. *Fertility Sterility*. 2021 Aug;116 (2):373–379.

Высокий возраст отца (под которым чаще всего понимают возраст старше 40 лет) ассоциирован с ухудшением параметров спермы, повышением фрагментации ДНК сперматозоидов и, как следствие, со снижением репродуктивных показателей и результатов ВРТ [4]. Между тем не все исследования подтверждают данный факт, сообщая противоречивые данные. Вероятно, это связано с тем, что крайне трудно в рамках дизайна работы «выделить» возраст отца как независимый фактор в отрыве от таких параметров, как возраст матери, сопутствующая патология, особенности протоколов ВРТ и т. д. В обсуждаемой работе [5], чтобы максимально нивелировать все сопутствующие факторы, авторы из Университета Нью-Йорка (Weill Cornell Medical College) избрали уникальный дизайн. 154 мужчины разделили на пары (в каждой паре были пациенты младше и старше 45 лет) и выполняли ИКСИ с донорскими яйцеклетками, при этом в каждой паре были использованы яйцеклетки от одной и той же женщины-донора. Это позволило минимизировать роль всех других сопутствующих факторов.

В результате было установлено, что возраст отца независимо от других факторов влияет на основные результаты ИКСИ, такие как вероятность наступления беременности (69% против 81%) и живорождения (53% против 65%). После статистической коррекции было установлено, что вероятность наступления беременности на 65% ниже у отцов старше 45 лет, вероятность живорождения — более, чем в 2 раза ниже, а вероятность невынашивания беременности — в 1,5 раза выше.

Следует отметить, что ранее не было опубликовано исследований подобного дизайна. Оно подтверждает влияние отцовского возраста на результаты ВРТ, что возможно связано с возрастным ростом уровня фрагментации ДНК сперматозоидов.

7. *Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities*. Riegler MA, Stensen MH, Witczak O, Andersen JM, Hicks SA, Hammer HL, Delbarre E, Halvorsen P, Yazidi A, Holst N, Haugen TB. *Human Reproduction*. 2021 Aug 18;36 (9):2429–2442.

Медицинские результаты репродуктивных клиник исключительно сильно зависят

от уровня эмбриологической лаборатории и квалификации эмбриологов. Каждый день эмбриологу приходится принимать трудные решения в отношении того, какой метод оплодотворения выбрать, какой сперматозоид выбрать для ИКСИ, какой эмбрион выбрать для переноса. Кроме того, эмбриолог проводит исследование эякулята, предоставляя данные, на которые опирается андролог. Все эти решения субъективны и ни для кого не секрет, что несмотря на наличие чётких критериев существует очень высокая вариабельность (между разными эмбриологами и лабораториями) в трактовке одних и тех же данных и визуальных образов.

Существует отчётливый тренд, проявляющий себя в постоянных попытках автоматизировать и унифицировать процессы эмбриологической оценки сперматозоидов и эмбрионов, попытках заменить эмбриолога (там, где это возможно) вычислительными алгоритмами. В данной статье [6] представлен обзор современных достижений в этой области. В основе применения систем искусственного интеллекта лежит «машинное обучение» (или, точнее, «обучение машины»). Невозможно заранее прописать компьютеру рабочий алгоритм, который подойдёт для любой ситуации (если бы он существовал, данное обсуждение было бы бессмысленным). Критерии оценки (сперматозоидов и эмбрионов) сформирует сама вычислительная система по мере загрузки в неё данных (визуальных образов сперматозоидов и эмбрионов, объективных данных, таких как возраст, лабораторные показатели, а также результаты лечения). По мере накопления данных нейронная сеть должна выделить ключевые взаимосвязи и, к примеру, выбрать из большого числа сперматозоид оптимальный для ИКСИ и сделать это лучше человека.

Очень интересны перспективы анализа эякулята при помощи систем искусственного интеллекта. Существующие системы компьютерного анализа эякулята (CASA) несовершенны и основаны на простых, заранее заложенных алгоритмах. Внедрение искусственного интеллекта подразумевает постоянное обучение компьютерной системы, когда в систему загружают фото и видео сперматозоидов, аналогичные тому, что видит эмбриолог. Далее загружается тщательно выверенный (после независимого изучения несколькими эмбриологами) результат исследования. Чем больше таких образцов

(визуальный образ — трактовка) получит система, тем точнее она будет оценивать новый материал.

Несмотря на то, что на сегодняшний день уже опубликованы десятки работ по вопросу применения искусственного интеллекта, пока что данные технологии являются исследовательскими и не внедрены в клиническую работу. Однако в ближайшем будущем это несомненно будет происходить.

6. *Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough?* Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, Presson AP, Hanson HA, Pastuszak AW, Johnstone EB, Hotaling JM. *Human Reproduction*. 2021 Jul 19;36 (8):2121–2133.

Как мы уже неоднократно говорили ранее, параметры спермограммы не позволяют уверенно говорить о возможности или невозможности наступления беременности от данного конкретного пациента. Однако она всё же предоставляет нам ценную информацию, которая помогает строить стратегию и тактику лечения, планировать сроки и выбирать метод ВРТ. В данной работе [7] американские авторы в очередной раз попытались определить значения показателей спермограммы (thresholds), ассоциированные с быстрым наступлением беременности.

Для решения этой задачи они анализировали спермограммы 6061 мужчины и затем наблюдали за их репродуктивными результатами (как за естественными беременностями, так и за достигнутыми после ВРТ) в течение 5 лет. Используемые статистические методы показали, что наиболее значимой «отсечкой», ниже которой существенно снижается вероятность зачатия и повышается время до зачатия, является показатель общего числа подвижных сперматозоидов (TMSC) в 50 млн. сперматозоидов. Когда TMSC превышал 50 млн., вероятность зачатия в течение 5 лет была на 45% выше, а время до зачатия составляло в среднем 19 месяцев против 36 месяцев у остальных мужчин. Когда была отдельно проанализирована группа пациентов, у которых наступило естественное зачатие, данная «отсечка» TMSC была ниже и составляла 20 млн. сперматозоидов. Когда показатель был выше, беременность наступала значимо раньше. В итоге, мы ещё раз наблюдаем важность показателя TMSC, который наиболее важен в прогнозе наступления беременности, но далеко не всегда

оценивается и используется для принятия решений.

5. *A Catalog of Human Genes Associated With Pathozoospermia and Functional Characteristics of These Genes*. Ignatieva EV, Osadchuk AV, Kleshchev MA, Bogomolov AG, Osadchuk LV. *Front Genet*. 2021 Jul 5;12:662770.

Разнообразные генетические дефекты, вероятно, являются причиной большинства тех случаев, которые мы называем «идиопатическим мужским бесплодием» (30–50% пациентов). Имеются в виду как отдельные мутации генов, сочетание этих мутаций, так и неблагоприятные сочетания вариантов разных генов (ассоциации «фенотип — генотип»). На данный момент идентифицированы сотни генных дефектов или просто вариантов того или иного гена, которые способны негативно влиять на различные аспекты сперматогенеза. Разумеется, исследования этих дефектов в рутинной клинической практике не проводятся. А если бы такие тесты и проводились, было бы неясно, как трактовать их результаты и какое влияние они окажут на тактику лечения. В практической работе, как и прежде, используются лишь три основных исследования (в различных вариациях) — это исследование кариотипа, микроделеций Y-хромосомы и мутаций гена CFTR. Остальное остаётся прерогативой исследовательских работ. Между тем, ни у кого нет сомнений в том, что в ближайшем будущем будут предприниматься попытки обобщить разрозненные данные с целью трансляции накопленных знаний в лечебную работу. В одном из прошлых обзоров мы уже обсуждали одну из перспективных попыток создать инструмент («генный атлас»), общую, постоянно пополняемую базу генных дефектов, ответственных за бесплодие [8].

Здесь перед нами важная статья российских авторов из Новосибирска в авторитетном журнале *Frontiers of Genetics* [9]. Данная работа в своей сути очень похожа на прошлую [10] и представляет собой общедоступную, постоянно пополняемую базу, к которой смогут обращаться врачи и учёные. В перспективе это возможно позволит перейти от наблюдения за нарушениями к попыткам разработки методов коррекции нарушений, связанных с той или иной генетической аномалией. Следует заметить, однако, что упомянутая немецкая база включает не только генные дефекты, но и разнообразные нарушения

эпигенома и даже метаболома. Безусловно, со временем один из подобных проектов станет общепринятым. И случится это с той базой, которую будут постоянно поддерживать, совершенствовать и пополнять.

4. *Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Fertility Sterility. 2021 Sep;116 (3):696–712.*

Показания к хирургическому лечению варикоцеле при бесплодии в браке — не такая однозначная тема, как может показаться. Множеством исследований доказана эффективность коррекции варикоцеле в отношении сперматогенеза и клинических показателей фертильности [11]. Однако существует множество клинических ситуаций, когда лечение варикоцеле не приносит пользы супружеской паре, например, при наличии явного женского фактора, сниженном овариальном резерве, нетяжёлых нарушениях сперматогенеза, субклиническом варикоцеле и т. д. Между тем, есть и другая группа ситуаций, когда, учитывая низкий овариальный резерв, рано устанавливаются показания к ЭКО (несмотря на наличие варикоцеле), которое терпит неудачу, в результате чего теряется ещё больше времени. Поэтому необходимы дополнительные критерии для установления показаний к хирургическому лечению варикоцеле, одним из которых с недавнего времени стала повышенная фрагментация ДНК, что отражено в последней редакции клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов [12].

Повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов — один из важных параметров, влияющих на прогноз успеха ЭКО [13]. Одна из задач операции — снизить ДНК-фрагментацию. В данной статье [14] представлен метаанализ работ, изучающих влияние хирургического лечения варикоцеле на ДНК-фрагментацию. Изучено 19 исследований на материале 1070 пациентов, в результате чего установлено, что коррекция варикоцеле значительно снижает ДНК-фрагментацию (в среднем на 7,2%). При этом, что ещё более важно, этот эффект заметен только в случае, если ДНК-фрагментация была изначально повышенной. Именно этой группе пациентов лечение приносит максимальную пользу. Из этого можно заключить, что измерение

ДНК-фрагментации сперматозоидов необходимо использовать, как дополнительное показание к хирургическому лечению, особенно в спорных случаях и при планировании ВРТ.

3. *A systematic review and meta-analysis on the association between ICSI and chromosome abnormalities. Berntsen S, Laivuori H, la Cour Freiesleben N, Loft A, Söderström-Anttila V, B Oldereid N, Romundstad LB, Magnusson Å, Petzold M, Bergh C, Pinborg A. Human Reproduction Update. 2021 Aug 20;27 (5):801–847.*

В отношении процедур ВРТ (особенно ЭКО и ИКСИ) в обществе существуют опасения (как среди пациентов, так и среди врачей) в отношении повышения риска рождения детей с врождёнными генетическими дефектами. Данные опасения невозможно игнорировать, так как любому врачу репродуктивной клиники приходится ежедневно обсуждать этот вопрос с пациентами. И надо признать, что данные опасения небеспочвенны, так как опираются на доказательную базу, и мы ранее неоднократно обсуждали работы, изучавшие риск патологии детей, рождённых после ВРТ [15].

В обсуждаемой работе скандинавских авторов представлен систематический обзор и метаанализ 27 исследований, целью которого было установить частоту хромосомных аномалий у детей, рождённых после ИКСИ по сравнению с обычным ЭКО и естественным зачатием. При анализе статистически скорректированных данных не было обнаружено значимых отличий в группе ИКСИ. Однако в отсутствие статистической коррекции в группе ИКСИ хромосомные аномалии встречались значительно чаще (в 1,4 раза по сравнению с ЭКО и в 2,6 раз чаще по сравнению с естественным зачатием). Таким образом, пока не удастся сделать однозначный вывод о повышении риска хромосомных аномалий у детей, рождённых в результате ИКСИ. Кроме того, даже если этот риск и выше, мы опять вынуждены задать всё тот же вопрос. В чём причина — в самой процедуре ИКСИ или в патологии одного или обоих супругов, которая вынудила прибегнуть к ИКСИ?

2. *Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. JAMA. 2021 Jul 20;326 (3):273–274.*

Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. 2021. № 7. С. 88–94.

Другой важнейший вопрос, на который приходится ежедневно отвечать врачам клиник репродукции, это вопрос безопасности вакцин, применяемых для профилактики коронавирусной инфекции. К сожалению, в практике постоянно приходится встречать пациентов, которые в рамках собственного решения или даже по совету врача воздерживаются от вакцинации перед зачатием или перед процедурами ВРТ. Для того, чтобы обоснованно отвечать на эти вопросы, необходимы качественные работы, оценивающие влияние вакцин на сперматогенез. Здесь мы приводим сразу две опубликованные почти одновременно работы (российскую и американскую), оценивающие безопасность вакцин [16, 17].

В российском исследовании, выполненном в Институте акушерства и гинекологии им. В. И. Кулакова оценивали динамику показателей спермограммы у 45 мужчин (до вакцинации и через 90 дней после вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)). Не обнаружено значимых изменений базовых параметров эякулята, а также таких параметров, как жизнеспособность сперматозоидов, MAR-тест и фрагментация ДНК. Американское исследование, проведенное в Университете Майами, имело абсолютно аналогичный дизайн, также включало 45 мужчин, которым параметры спермограммы оценивали до и через 70 (в среднем) дней после вакцинации препаратами BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) и mRNA-1273 (Moderna). Также не было обнаружено никаких негативных эффектов на базовые параметры спермограммы, более того они стали значимо лучше. В дискуссии авторы отмечают, что не стоит считать, будто вакцина приносит пользу сперматогенезу, так как все параметры колебались внутри референсных значений и укладывались в допустимую вариабельность. На основе представленных данных можно сделать вывод о том, что вакцинация безопасна для сперматогенеза в отличие от самой коронавирусной инфекции, от которой вакцины призваны защитить.

1. WHO laboratory manual for the examination

and processing of human semen Sixth Edition. Geneva: World Health Organization; 2021. 292 p.

Наиболее значимой публикацией за обозреваемый период времени безусловно стало 6-е переиздание официального руководства ВОЗ по лабораторному изучению эякулята [18], которое должно стать новой настольной книгой для персонала всех эмбриологических лабораторий. Безусловно, главную ценность руководство несёт для эмбриологов, потому что содержит подробные инструкции, описание техники и критериев лабораторной диагностики эякулята. Однако и на работу андрологов оно должно оказать существенное влияние. Не имея возможности подробно разбирать каждый раздел документа, остановимся на самых значимых изменениях.

Первое, что следует отметить, — это изменение, которое назревало и многократно озвучивалось на самых разных площадках. Руководство ВОЗ вообще не даёт нам референсных значений для показателей эякулята. Авторы отмечают, что на основе спермограммы нельзя назвать мужчину бесплодным или, наоборот, фертильным. Исследования, позволившие вычислить 5% процентиля (статистическое определение нормы), проводились у фертильных мужчин. То есть вошедшие в исследование мужчины с морфологией сперматозоидов 3% или 1% тоже по факту были фертильны. Руководство предлагает использовать 5% процентиля по основным параметрам лишь как клинические ориентиры, говорящие нам о вероятном наличии проблем с фертильностью. Впрочем, большинство квалифицированных андрологов ранее именно так и трактовали показатели спермограмм. В обсуждениях широко упоминается термин «decision limits», который связывают именно с 5% процентилями по основным параметрам. Между тем, в тексте руководства этот термин упоминается вскользь, чётко не определён и лишь высказывается пожелание о необходимости сформулировать эти самые «decision limits» (что бы это ни значило).

Второе, что следует обсудить, — это сами значения 5% процентилей, которые неизбежно будут рассматриваться как новые референсные значения, несмотря на всё сказанное ранее. Они были незначительно скорректированы, так как были добавлены несколько новых качественных исследований из различных регионов мира. В таблице 1 приведено сравнение основных показателей с предыдущей пятой редакцией руководства.

Таблица 1. Сравнение показателей спермограммы
Table 1. Comparison of semen analysis

Показатель <i>Parameter</i>	WHO 5 (2010) 5 процентиль (ДИ) <i>5th percentile (CI)</i>	WHO 6 (2021) 5 процентиль (ДИ) <i>5th percentile (CI)</i>
Объём эякулята, мл <i>Ejaculate volume, ml</i>	1,5 (1,4–1,7)	1,4 (1,3–1,5)
Общее количество, млн. <i>Total sperm count, mio</i>	39 (33,0–46,0)	39 (35,0–40,0)
Концентрация, млн./мл <i>Sperm concentration, mio/ml</i>	15 (12,0 –16,0)	16 (15,0–18,0)
Общая подвижность, % <i>Total motility, %</i>	40 (38,0–42,0)	42 (40,0–43,0)
Прогрессивная подвижность, % <i>Progressive motility, %</i>	32 (31,0–34,0)	30 (29,0–31,0)
Жизнеспособность, % <i>Sperm vitality, %</i>	58 (55,0–63,0)	54 (50,0–56,0)
Морфология, % <i>Sperm morphology, %</i>	4 (3,0–4,0)	4 (3,9–4,0)

Из таблицы видно, что произошедшие изменения незначительны, норма концентрации повысилась с 15 до 16 млн./млн., норма прогрессивной подвижности снизилась с 32 до 30%, а норма морфологии осталась прежней и составила 4%.

Традиционно большинство вопросов у общества возникало по поводу оценки морфологии сперматозоидов. Несмотря на то, что норма осталась прежней, руководство приводит и 50% процентиль по данному показателю (по сути, среднее значение в популяции), которое составляет 14%, а 97,5% процентиль составляет 45% сперматозоидов с нормальной морфологией. То есть у половины населения морфология сперматозоидов должна быть 14–45%. Это даже не нужно комментировать, так как мы никогда не наблюдаем таких цифр морфологии из ведущих эмбриологических лабораторий. Это говорит лишь о том, что, очевидно, наши эмбриологи используют другие, более строгие критерии оценки, чем те, которыми руководствовались авторы исследований, использованных для создания руководства. До тех пор, пока оценка морфологии не будет унифицирована, приведённые в руководстве нормы трудно будет использовать (с уверенностью) для принятия каких-либо решений. Это снова возвращает нас к необходимости или более унифицированного обучения эмбриологов или внедрения автоматических валидизированных систем оценки параметров эякулята.

Также в руководстве рекомендовано вернуться к оценке подвижности по 4-м самостоятельным группам, то есть прогрессивную подвижность нужно снова разделить на отдельные категории а и b. Это изменение очень логично, так как множество работ показали значимость показателя пропорции «быстрых» прогрессивно подвижных сперматозоидов. Они наиболее функционально компетентны, способны преодолеть цервикальную слизь и т.д. Между тем, выделяя показатель в отдельную самостоятельную категорию, авторы не дают нам в отношении него никаких норм и процентилей. Это необходимо будет сделать на основе существующих публикаций и собственных данных из своих лабораторий.

Отдельно отметим, что в руководстве подробно описаны техники новых методов изучения эякулята, приобретших важное клиническое значение за прошедшие 11 лет. Речь идёт об измерении фрагментации ДНК сперматозоидов, измерении окислительного стресса, а также о методе FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

Несмотря на множество вопросов и противоречий, перед нами новый этап в эволюции исследования эякулята, на основе которого нам предстоит работать в ближайшие годы, а обозначенные противоречия лишь отражают недостаток нашего понимания проблемы, что является основанием для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 1 Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Патофизиологические и генетические аспекты бесплодия у мужчин старшей возрастной группы. Проблемы репродукции. 2020;26(3):76–84. DOI: 10.17116/repro20202603176
- 2 Setti AS, Braga DPAF, Provenza RR, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Oocyte ability to repair sperm DNA fragmentation: the impact of maternal age on intracytoplasmic sperm injection outcomes. Fertil Steril. 2021;116(1):123–129. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.045.
- 3 Zhang L, Mao JM, Li M, Lian Y, Lin SL, Chen LX, Yan LY, Qiao J, Liu P. Poor intracytoplasmic sperm injection outcome in infertile males with azoospermia factor c microdeletions. Fertil Steril. 2021;116(1):96–104. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.025.
- 4 Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;11(4):60–6. DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–4–60–66
- 5 McCarter K, Setton R, Chung A, An A, Rosenwaks Z, Spandorfer S. Is increasing paternal age negatively associated with donor oocyte recipient success? A paired analysis using sibling oocytes. Fertil Steril. 2021;116(2):373–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.037.
- 6 Riegler MA, Stensen MH, Witczak O, Andersen JM, Hicks SA, Hammer HL, Delbarre E, Halvorsen P, Yazidi A, Holst N, Haugen TB. Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities. Hum Reprod. 2021;36(9):2429–2442. DOI: 10.1093/humrep/deab168.
- 7 Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, Presson AP, Hanson HA, Pastuszak AW, Johnstone EB, Hotaling JM. Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough? Hum Reprod. 2021;36(8):2121–2133. DOI: 10.1093/humrep/deab133.
- 8 Rogozin D.S. Мужская фертильность: обзор литературы июля — сентября 2020 года. Вестник урологии. 2020;8(4):122–128. DOI: 10.21886/2308–6424–2020–8–4–122–128
- 9 Ignatieva EV, Osadchuk AV, Kleshchev MA, Bogomolov AG, Osadchuk LV. A Catalog of Human Genes Associated With Pathozoospermia and Functional Characteristics of These Genes. Front Genet. 2021;12:662770. DOI: 10.3389/fgene.2021.662770.
- 10 Krenz H, Gromoll J, Darde T, Chalmel F, Dugas M, Tüttelmann F. The Male Fertility Gene Atlas: a web tool for collecting and integrating OMICS data in the context of male infertility. Hum Reprod. 2020;35 (9):1983–1990. DOI: 10.1093/humrep/deaa155.
- 11 Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Хагансоева Р.А., Ижбаев С.К. Современный подход к терапии мужского бесплодия у больных с варикоцеле. Терапевтический архив. 2012;84(10):56–61. eLIBRARY ID: 18515727
- 12 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. EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020.
- 1 Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Pathophysiologic and genetic aspects of infertility among men of older age. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(3):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202603176
- 2 Setti AS, Braga DPAF, Provenza RR, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Oocyte ability to repair sperm DNA fragmentation: the impact of maternal age on intracytoplasmic sperm injection outcomes. Fertil Steril. 2021;116(1):123–129. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.045.
- 3 Zhang L, Mao JM, Li M, Lian Y, Lin SL, Chen LX, Yan LY, Qiao J, Liu P. Poor intracytoplasmic sperm injection outcome in infertile males with azoospermia factor c microdeletions. Fertil Steril. 2021;116(1):96–104. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.025.
- 4 Rogozin D., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Value of the «advanced paternal age» in the management of male infertility and assisted reproductive technologies. Experimental and Clinical Urology. 2019;11(4):60–66. DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–4–60–66.
- 5 McCarter K, Setton R, Chung A, An A, Rosenwaks Z, Spandorfer S. Is increasing paternal age negatively associated with donor oocyte recipient success? A paired analysis using sibling oocytes. Fertil Steril. 2021;116 (2):373–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.037.
- 6 Riegler MA, Stensen MH, Witczak O, Andersen JM, Hicks SA, Hammer HL, Delbarre E, Halvorsen P, Yazidi A, Holst N, Haugen TB. Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities. Hum Reprod. 2021;36(9):2429–2442. DOI: 10.1093/humrep/deab168.
- 7 Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, Presson AP, Hanson HA, Pastuszak AW, Johnstone EB, Hotaling JM. Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough? Hum Reprod. 2021;36(8):2121–2133. DOI: 10.1093/humrep/deab133.
- 8 Rogozin D.S. Male fertility: review of the publications of July — September 2020. Vestnik Urologii. 2020;8(4):122–128. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308–6424–2020–8–4–122–128
- 9 Ignatieva EV, Osadchuk AV, Kleshchev MA, Bogomolov AG, Osadchuk LV. A Catalog of Human Genes Associated With Pathozoospermia and Functional Characteristics of These Genes. Front Genet. 2021;12:662770. DOI: 10.3389/fgene.2021.662770.
- 10 Krenz H, Gromoll J, Darde T, Chalmel F, Dugas M, Tüttelmann F. The Male Fertility Gene Atlas: a web tool for collecting and integrating OMICS data in the context of male infertility. Hum Reprod. 2020;35(9):1983–1990. DOI: 10.1093/humrep/deaa155.
- 11 Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.V., Tkhangapsoeva R.A., Izhbayev S.K. Current approach to therapy for male infertility in patients with varicocele. Terapevticheskiy arkhiv. 2012;84(10):56–61. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18515727
- 12 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. EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020.

- 13 Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята. Экспериментальная и клиническая урология. 2017;(3):70–7. eLIBRARY ID: 30556997
- 14 Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2021;116(3):696–712. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.003.
- 15 Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы января — марта 2020 года. Вестник урологии. 2020;8(2):93–8. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-93-98
- 15 Rogozin D.S. Male fertility: review of the publications of January — March 2020. Vestnik Urologii. 2020;8(2):93–98. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-93-98
- 16 Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021;326(3):273–274. DOI: 10.1001/jama.2021.9976.
- 16 Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021;326(3):273–274. DOI: 10.1001/jama.2021.9976.
- 17 Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. Акушерство и гинекология. 2021;(7):88–94. DOI: 10.18565/aig.2021.7.88–94
- 17 Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V., Shatylo T.V., Nikolaeva M.A., Menzhinskaya I.V., Ivanets T.Yu., Krechetova L.V., Gamidov S.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on spermatogenesis in men. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2021; 7: 88–94 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.7.88–94
- 18 WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth Edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
- 18 WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth Edition. Geneva: World Health Organization; 2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дмитрий Сергеевич Рогозин — кандидат медицинских наук; доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
г. Челябинск, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-6199-2141>
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Dmitriy S. Rogozin — M.D., Cand.Sc. (Med); Assist. Prof., Dept. of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University
Chelyabinsk, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6199-2141>
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com