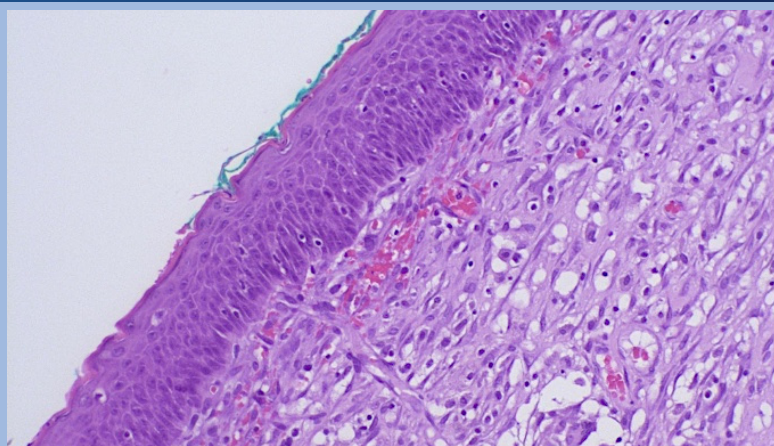
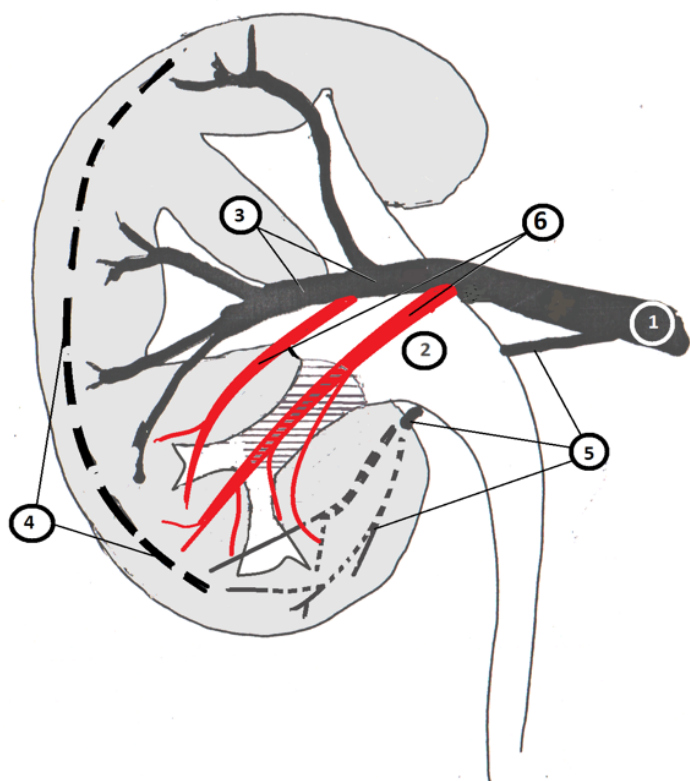


ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

UROLOGY HERALD

ВЫПУСК 1 | ТОМ 10 | МАРТ 2022
ISSUE 1 | VOL. 10 | MARCH 2022



ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ ORIGINAL ARTICLE

Альтернативный
транспаренхимный
доступ при контактной
нефролитотрипсии

*Alternative trans-parenchymal
access for percutaneous contact
nephrolithotripsy*

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ REVIEW ARTICLES

Новейшие достижения
в трансуретральной резекции
стенки мочевого пузыря
с опухолью

*Recent advances in transurethral
resection of bladder tumors*

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ ORIGINAL ARTICLE

Новый подход к применению
слизистой полости рта
в реконструктивной хирургии
уретры: микрографты

*A new approach to use of oral mucosa
in reconstructive urethral surgery:
micrografts*



УЧРЕДИТЕЛЬ

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

**ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России**

Свидетельство о регистрации

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

ISSN 2308-6424 (Online)

Адрес редакции

Российская Федерация, 344022,
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
сайт: urovest.ru

Типография

«Омега-Принт», Российская Федерация,
344082, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 3
e-mail: office@omegaprint.ru

Дизайн и вёрстка

Исмаилов Р.С., Борц А.Г.

Технические редакторы

Богданова Д.П., Соколова А.В.

История издания

Журнал выпускается с мая 2013

Периодичность

Ежеквартальная (4 выпуска в год)

Тип доступа

Открытый доступ

Форма распространения

Сетевая

Лицензия

Creative Commons Attribution 4.0 License

Дата выхода

26 марта 2022

Дисклеймер

В статьях представлена точка зрения
авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции.
При использовании материалов,
представленных в «Вестнике урологии»,
ссылка на журнал обязательна.



Цель журнала: освещение новейших достижений отечественной и зарубежной медицины в области общей урологии, андрологии, уроинфекциологии, нейроурологии, детской урологии, урогинекологии и трансплантологии.

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

Журнал принимает материалы от специалистов и экспертов в области урологии и смежных специальностей, докторантов, аспирантов, соискателей из различных стран мира на русском и английском языках.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Мочекаменная болезнь

Н.К. Гаджиев
д.м.н. (Санкт-Петербург, РФ)

Сексуальное и репродуктивное здоровье

И.А. Корнеев
д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Реконструктивно-пластическая урология

С.В. Котов
д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Урологические инфекции и воспаление

Е.В. Кульчавеня
д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Простатическая обструкция / СНМП

А.Г. Мартов
д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Роботическая хирургия / Лапароскопия

В.Л. Медведев
д.м.н., проф. (Краснодар, РФ)

Онкоурология

С.А. Рева
к.м.н. (Санкт-Петербург, РФ)

Детская урология

В.В. Сизонов
д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, РФ)

Нейроурология / Урогинекология

Д.Д. Шкарупа
д.м.н. (Санкт-Петербург, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.Я. Алексеев, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
С.Х. Аль-Шукри, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)
Д.В. Бутнару, к.м.н., доц. (Москва, РФ)
В.Ф. Виеленд, док. мед., почёт. проф., проф.-эмерит (Регенсбург, ФРГ)
П.В. Глыбочко, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
Ф.М. Дж. Дебрюэн, док. мед., док. фил., проф. (Арнем, Нидерланды)
Р.П. Джиневич, док. мед., док. фил. (Белград, Сербия)
А.Д. Каприн, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
Г.Р. Касян, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
Р.С. Козлов, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Смоленск, РФ),
А. Кутиков, док. мед., проф. (Филадельфия, США)
О.Б. Лоран, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
В.Б. Матвеев, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
К.Г. Набер, док. мед., док. фил., доц. (Мюнхен, ФРГ)
В.Н. Павлов, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, РФ)
Х. ван Поппель, док. мед., док. фил., проф.-эмерит (Лёвен, Бельгия)
Д.Ю. Пушкар, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
П. Тэнке, док. мед., док. фил., проф. (Будапешт, Венгрия)
Э. Фридман, док. мед., док. фил., доц. (Тель-Авив, Израиль)
А. Хайденрайх, док. мед., почёт. док. наук, проф. (Кёльн, ФРГ)
К.Р. Чаппл, док. мед., бак-р наук, 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, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
И.И. Белоусов, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, РФ)
С.И. Гамидов, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
В.П. Глухов, д.м.н., доц. (Москва, РФ)
В.В. Дутов, д.м.н., проф. (Москва, РФ)
Х.С. Ибишев, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, РФ)
С.А. Красный, член-корр. РАН, проф., д.м.н. (Минск, Белоруссия)
С.В. Минаев, д.м.н., проф. (Ставрополь, РФ)
Ю.Л. Набока, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, РФ)
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, РФ)
О. Шапиро, док. мед., доц. (Сиракузы, США)
А.В. Шуляк, д.м.н., проф. (Киев, Украина)
Л. Эльтерман, док. мед., проф.-ассист. (Чикаго, США)



**ВЫСШАЯ АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)**
при Министерстве образования и науки
Российской Федерации

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией РФ (ВАК РФ) для публикаций основных научных
результатов диссертация на соискание учёных степеней кандидата и доктора
наук по научной специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Журнал выходит при поддержке
профессиональной организации
«Ассоциация урологов Дона»



FOUNDER

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

Rostov State Medical University

Registration certificate

El. № ФЦ77-53256 of 22-03-2013
Issued by the Federal Supervision Agency
for Information Technologies and
Communication (Roscomnadzor)

ISSN 2308-6424 (Online)

Editorial address

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

Rostov State Medical University
Dept. of Urology and Pediatric Urology
cell. + 7 (863) 201-44-48
e-mail: urovest@mail.ru
website: urovest.ru

Printing office

«Omega-Print», Russian Federation
344082, Rostov-on-Don, 3 Maxim Gorky St.
e-mail: office@omegaprint.ru

Design & Layout

Ruslan S. Ismailov, Alexander G. Borts

Technical editors

Dina P. Bogdanova, Anastasia V. Sokolova

Publication history

The journal has been published since May 2013

Publication frequency

Quarterly (4 issues per year)

Access type

Platinum open access

Distribution form

Online

License

Creative Commons Attribution 4.0 License

Release date

26 March 2022

Disclaimer

The articles represent the author's point of
view, which may not coincide with the opinion
of the editors.
References to the journal «Urology Herald»
(Vestnik Urologii) are mandatory when using
the materials and data presented in the issues.



Focus & Scope is providing of the latest achievements of national and foreign medicine in the fields of general urology, andrology, oncological urology, urological infections, neurourology, urogynecology, pediatric urology and transplantology

Objectives: to publish quality research articles that match international standards of scientific publications; to raise the level of peer-reviewing and editing of papers submitted for publication; to provide published articles the widest possible distribution in the scientific community; to extend the opportunities of distribution and indexing of scientific papers in various leading national and foreign databases..

The Journal accepts materials from specialists and experts in the field of urology and related specialties, graduate students, applicants, doctoral students from worldwide in Russian and English.

CHIEF EDITOR

Mikhail I. Kogan

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.
Honored Scientist of the Russian Federation
(Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY EDITOR

Anna V. Ilyash

M.D., Cand.Sc. (Med), (Rostov-on-Don, Russia)

ASSISTANT EDITOR

Ruslan S. Ismailov

M.D., Cand.Sc. (Med), (Rostov-on-Don, Russia)

ASSOCIATE SCIENTIFIC EDITORS

Urolithiasis

Nariman K. Gadzhiev

M.D., Dr.Sc.(Med) (St. Petersburg, Russia)

Sexual and Reproductive Health

Igor A. Korneev

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (St. Petersburg, Russia)

Reconstructive Urology

Sergey V. Kotov

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Urological Infections and Inflammation

Ekaterina V. Kulchavenya

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Novosibirsk, Russia)

Prostatic Obstruction / LUTS

Alexey G. Martov

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Robot-assisted Surgery / Laparoscopy

Vladimir L. Medvedev

M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Krasnodar, Russia)

Oncological Urology

Sergey. A. Reva

M.D., Cand.Sc.(Med) (St. Petersburg, Russia)

Pediatric Urology

Vladimir V. Sizonov

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

Neurourology / Urogynecology

Dmitry D. Shkarupa

M.D., Dr.Sc.(Med) (St. Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

Boris Ya. Alexeev, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Salman Kh. Al-Shukri, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (St. Petersburg, Russia)

Denis V. Butnaru, M.D., Cand.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Moscow, Russia)

Peter V. Glybochko, Acad., M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Frans M.J. Debruyne, M.D., Ph.D., Full Prof. (Arnhem, The Netherlands)

Rados P. Djinozovich, M.D., Ph.D. (Belgrade, Serbia)

Gevorg R. Kasyan, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Wolf F. Wieland, Dr.med., Dr.h.c., Emeritus Prof. (Regensburg, Germany)

Andrey D. Kaprin, M.D., Acad., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Roman S. Kozlov, Corr. M., M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Smolensk, Russia)

Alexander Kutikov, Prof., M.D. (Philadelphia, PA, USA)

Oleg B. Loran, Acad., M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveev, Corr. M., M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Kurt G. Naber, Dr.med., Ph.D., Assoc.Prof. (Munich, Germany)

Valentin N. Pavlov, Corr. M., M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Ufa, Russia)

Hendrik van Poppel, M.D., Ph.D., Emeritus Prof. (Leuven, Belgium)

Dmitry Yu. Pushkar, Acad., M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Peter Tenke, M.D., Ph.D., Prof. (Budapest, Hungary)

Eddie Friedman, M.D., Ph.D., Assoc.Prof. (Tel-Aviv, Israel)

Axel Heidenreich, Dr.med., Dr.h.c., Univ.-Prof. (Cologne, Germany)

Cristopher R. Chapple, M.D., B.Sc., Honor. Prof., F.R.C.S., F.E.B.U. (Sheffield, UK)

Archil B. Chkhotua, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Tbilisi, Georgia)

EDITORIAL COUNCIL

Farkhad A. Akilov, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Tashkent, Uzbekistan)

Yuri G. Alyaev, Corr. M., M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

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

Safar I. Gamidov, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Vladimir P. Glukhov, M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Rostov-on-Don, Russia)

Valeriy V. Dutov, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Moscow, Russia)

Khalid S. Ibishev, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Rostov-on-Don, Russia)

Sergey A. Krasniy, Corr. M., M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Minsk, Belarus)

Sergey V. Minaev, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Stavropol, Russia)

Yulia L. Naboka, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Rostov-on-Don, Russia)

Dennis A. Pessis, M.D., Clinic. Prof. (Chicago, IL, USA)

Polina Reyblat, M.D. (Los Angeles, CA, USA)

Alexander V. Shulyak, M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof. (Kiev, Ukraine)

Mikael B. Chibichyan, M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Rostov-on-Don, Russia)

Oleg Shapiro, M.D., Assoc.Prof. (Syracuse, NY, USA)

Lev Elterman, M.D., Assist.Prof. (Chicago, IL, USA)



**ВЫСШАЯ АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)**
при Министерстве образования и науки
Российской Федерации

The journal is included in the list of periodicals recommended by the Higher
Attestation Commission of the Russian Federation (VAK RF) for the publication
of the main scientific results of thesis for the degree of Candidate and Doctor
of Sciences, scientific directions 3.1.13 Urology & Andrology

The journal is published with the
support of a professional organization
«Don Urological Association»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Б.Г. Гулиев, А.Э. Талышинский, Е.О. Стецки, М.У. Агаджанов
Небиологический тренажёр с регулируемым положением почки и костных ориентиров для обучения пункционному доступу при перкутанной нефролитотрипсии 5–14
- А.А. Камалов, С.Т. Мацкеплишвили, М.Е. Чалый, А.А. Стригунов, Д.А. Охоботов, Н.И. Сорокин, О.Ю. Нестерова, А.В. Кадрев, Л.И. Дячук, Р.К. Богачев
Оценка влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на степень тяжести эректильной дисфункции: комплексный статистический анализ 15–31
- Ю.Ю. Малинин
Альтернативный транспаренхимный доступ при контактной нефролитотрипсии 32–41
- К.В. Поздняков, В.В. Базаев, В.В. Дутов
Оптимизация HIFU-монотерапии рака предстательной железы 42–51
- С.В. Попов, И.Н. Орлов, А.В. Цой, Т.М. Топузов, Д.Ю. Чернышева
УВ-пластика при лечении пациентов с рецидивирующим стенозом шейки мочевого пузыря 52–59
- О.В. Снурницына, А.Н. Никитин, М.В. Лобанов, Ж.Ш. Иноятов, Л.М. Рапопорт, М.Э. Еникеев
Трансвагинальная mesh-реконструкция передне-апикального пролапса: селективный подход к выбору импланта 60–69
- А.Н. Шибанов, Ю.В. Павлова, В.В. Базаев, А.А. Подойницын, Д.И. Султанов, А.Д. Шинкарев, Р.С. Сулейманов
Новый подход к применению слизистой полости рта в реконструктивной хирургии уретры: микрографты 70–83
- С.В. Шкоджин, М.В. Покровский, С.С. Красняк, А.В. Полищук, С.В. Чирков, О.В. Чурикова, Н.А. Кравцова
Комбинированная терапия симптомов нарушенного мочеиспускания, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы 84–95

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Д.И. Бабаевская, А.К. Базаркин, М.С. Тараткин, Д.В. Еникеев
Новейшие достижения в трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью 96–103
- А.А. Кельн, Д.Г. Алифов, С.А. Звезда, М.А. Засорина
Рак предстательной железы: взаимосвязь с развитием депрессии и суицидальных мыслей 104–109
- В.Ю. Старцев, Е.В. Шпот, Д.К. Караев, Д.И. Кривоносов
Выявление рака предстательной железы у мужчин молодого и среднего возрастов 110–120
- Р.Г. Хамедов, И.А. Горгоцкий, А.Г. Шкарупа, Д.Д. Шкарупа, Н.К. Гаджиев
Использование обогащённой тромбоцитами плазмы при интерстициальном цистите и эректильной дисфункции 121–127

ОБЗОРЫ ПУБЛИКАЦИЙ – ТЕКУЩЕЕ МНЕНИЕ

- Х.С. Ибишев, Я.О. Прокоп
Новая коронавирусная инфекция: возможно ли влияние на репродуктивное здоровье мужчин? 128–134
- Д.С. Рогозин
Мужская фертильность: обзор публикаций октября – декабря 2021 года 135–146

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- B.G. Guliev, A.E. Talyshinskiy, E.O. Stetsik, M.U. Agagyulov*
The non-biological simulator with the ability to regulate the position of the kidney and bone landmarks: use for training puncture access in percutaneous nephrolithotripsy 5–14
- A.A. Kamalov, S.T. Matskeplishvili, M.E. Chaliy, A.A. Strigunov, D.A. Okhobotov, N.I. Sorokin, O.Yu. Nesterova, A.V. Kadrev, L.I. Dyachuk, R.K. Bogachev*
Assessing the influence of cardiovascular risk factors on the severity of erectile dysfunction: a multivariate statistical analysis 15–31
- Yu.Yu. Malinin*
Alternative trans-parenchymal access for percutaneous contact nephrolithotripsy 32–41
- K.V. Pozdnyakov, V.V. Bazaev, V.V. Dutov*
Optimization of HIFU monotherapy for prostate cancer 42–51
- S.V. Popov, I.N. Orlov, A.V. Tsoy, T.M. Topuzov, D.Yu. Chernysheva*
YV-plasty in the treatment of patients with recurrent bladder neck stenosis 52–59
- O.V. Snurnitsyna, A.N. Nikitin, M.V. Lobanov, Zh.Sh. Inoyatov, L.M. Rapoport, M.E. Enikeev*
Transvaginal mesh-reconstruction of anterior apical prolapse: a selective implant choosing approach 60–69
- A.N. Shibaev, Yu.V. Pavlova, V.V. Bazaev, A.A. Podoinitsyn, D.I. Sultanov, A.D. Shinkarev, R.S. Suleimanov*
A new approach to use of oral mucosa in reconstructive urethral surgery: micrografts 70–83
- S.V. Shkodkin, M.V. Pokrovskiy, S.S. Krasnyak, A.V. Polishchuk, S.V. Chirkov, O.V. Churikova, N.A. Kravtsova*
Combination therapy for benign prostate hyperplasia-related urinary symptoms 84–95

REVIEW ARTICLES

- D.I. Babaevskaya, A.K. Bazarkin, M.S. Taratkin, D.V. Enikeev*
Recent advances in transurethral resection of bladder tumors 96–103
- A.A. Kelin, D.G. Alifov, S.A. Zvezda, M.A. Zasorina*
Prostate cancer: relationship with depression and suicidal thoughts 104–109
- V.Yu. Startsev, E.V. Shpot, D.K. Karaev, D.I. Krivososov*
Opportunities for early detection of prostate cancer in young and middle-aged men 110–120
- R.G. Khamedov, I.A. Gorgotsky, A.G. Shkarupa, D.D. Shkarupa, N.K. Gadzhiev*
Platelet-rich plasma: application for interstitial cystitis and erectile dysfunction 121–127

CURRENT STATE-OF-THE-ART

- Kh.S. Ibishev, J.O. Prokop*
New coronavirus disease 2019 (COVID-19): Is there an impact on male reproductive health? 128–134
- D.S. Rogozin*
Male fertility: summary overview of the publications October – December 2021 135–146

УДК 616.613-003.7-089.879:377.169.3
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-5-14>



Небиологический тренажёр с регулируемым положением почки и костных ориентиров для обучения пункционному доступу при перкутанной нефролитотрипсии

© Бахман Г. Гулиев^{1, 2}, Али Э. Талышинский¹, Евгений О. Стецки¹,
Мурад У. Агагюлов¹

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

Введение. Небиологические тренажёры перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) далеки от реальной анатомии человека и нацелены в первую очередь на развитие навыка пункции чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) без возможности имитации различных интраоперационных сценариев.

Цель исследования. Описать производство и первичную апробацию тренажёра для пункции ЧЛС почки под ультразвуковым (УЗ)-контролем с произвольным расположением костных ориентиров и модели почки, а также использование ретроградного контроля при пункции ЧЛС.

Материалы и методы. В данной работе на тренажёре обучали пять клинических ординаторов и двух урологов. Каждый включённый в работу участник выполнял пункцию (до зафиксированного вхождения в полость почки через малую чашечку) 5 раз с помощью иглы 18 калибра под УЗ-наведением. Проводилось сравнение количества попыток формирования доступа, длительность пункции и её корректность (прокол в малую чашечку через сосочек), а также правильность определения таргетной чашечки. Траектория иглы оценивалась ретроградно с помощью полужесткого уретероскопа, а анатомическая идентификация выбранной чашечки — с помощью разработанного нами мобильного приложения.

Результаты. Общее количество попыток составило 49 и 14 среди ординаторов и врачей, соответственно. Средняя длительность пункционного этапа у них равнялась 25,2 и 12,0 секунд соответственно. В 9 из 25 случаев ординаторы смогли правильно проанализировать визуальную УЗ-информацию для определения таргетной чашечки. При введении контрастного вещества в ЧЛС после 63 пункций затека контраста обнаружено не было, что указывает на длительную пригодность предложенного тренажёра.

Заключение. Предложенный тренажёр для пункции почки позволяет развивать все необходимые навыки, является экономичным для обучения молодых урологов технике перкутанного доступа.

Ключевые слова: перкутанная нефролитотрипсия; 3D-печать; тренажёр пункции почки; обучение ординаторов; мобильная навигация

Аббревиатуры: перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ); чашечно-лоханочная система (ЧЛС); полилактид (polylactide — PLA)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

✉ **Корреспондирующий автор:** Бахман Гидаятович Гулиев; e-mail: gulievg@mail.ru

Поступила в редакцию: 24.12.2021. **Принята к публикации:** 08.02.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Талышинский А.Э., Стецки Е.О., Агагюлов М.У. Небиологический тренажёр с регулируемым положением почки и костных ориентиров для обучения пункционному доступу при перкутанной нефролитотрипсии. *Вестник урологии*. 2022;10(1):5-14. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-5-14.

The non-biological simulator with the ability to regulate the position of the kidney and bone landmarks: use for training puncture access in percutaneous nephrolithotripsy

© Bakhman G. Guliev^{1,2}, Ali E. Talyshinskiy¹, Evgeniy O. Stetsik¹,
Murad U. Agagyulov¹

¹ Mechnikov North-Western State Medical University
Russian Federation, 191015, St. Petersburg, 41 Kirochnaya St.

² St. Petersburg Mariinsky Hospital – Urology Centre with Robot-assisted Surgery
Russian Federation, 191014, St. Petersburg, 56 Liteiny Ave.

Abstract

Introduction. The non-biological simulators presented in the literature are far from the real human anatomy and are primarily aimed at developing the skill of the pyelocalyceal system (PCS) puncture without the possibility of imitating various intraoperative scenarios.

Objective. To describe the manufacturing and initial testing of the ultrasound-guided PCS puncture simulator with arbitrary placement of bone landmarks and a kidney model, along with the use of a retrograde view during PCS puncture.

Materials and methods. This study included training for 5 resident and 2 urologists. Each participant performed the puncture 5 times using an 18-gauge ultrasound-guided needle. A comparison was made between the number of attempts to form access, the duration of the puncture and its correctness (puncture into the small calyx through the papilla), as well as the correctness of determining the target calyx. The trajectory of the needle was retrogradely assessed using a semi-rigid ureteroscope, and the anatomical identification of the selected calyx was assessed using our mobile application.

Results. The total number of attempts was 49 and 14 among residents and urologists, respectively. The average duration of the puncture step was 25.2 and 12.0 seconds. In 9/25 cases, residents were able to correctly analyze visual ultrasound information to determine the target calyx. When a contrast agent was injected into the PCS after 63 punctures, no contrast leakage was found.

Conclusion. The proposed PCS puncture simulator allows to develop all the necessary skills for cost-effective training of young urologists in the technique of percutaneous access.

Keywords: percutaneous nephrolithotripsy; 3D-printing; kidney puncture simulator; training; residents; mobile navigation

Abbreviations: percutaneous nephrolithotripsy (PCNL); pyelocalyceal system (PCS); polylactide — PLA

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

Authors' contribution: All authors made an equivalent contribution to the preparation of the manuscript

✉ **Corresponding author:** Bakhman Gidayatovich Guliyev; e-mail: gulievbg@mail.ru

Received: 12/24/2021. **Accepted:** 02/08/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Guliyev B.G., Talyshinskiy A.E., Stetsik E.O., Agagyulov M.U. The non-biological simulator with the ability to regulate the position of the kidney and bone landmarks: use for training puncture access in percutaneous nephrolithotripsy. *Vestn.Urol.* 2022;10(1):5-14. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-5-14.

Введение

Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) считается сложным в освоении эндоурологическим вмешательством, требующим выполнения более 60 операций для достижения достаточного опыта [1]. Среди всех её этапов формирование доступа к полостной системе почки является наиболее затруднительным и связано со значительным риском ассоциированных осложнений, частота которых варьируется от 12,5% до 30,3% [2]. Данный факт особенно проблематичен у молодых специалистов в связи с трудностью развития навыка определения тканей по степени их сопротивления при выполнении пункции и ассоциирование тактильных ощущений с визуальной информацией. Современная тенденция решения вышеупомянутых про-

блем заключается в разработке различных тренажёров, которые в зависимости от технологии исполнения разделяются на следующие группы: на основе виртуальной реальности, биологические с использованием животных тканей и органов, небиологические с применением различных материалов для имитации реальной анатомии ЧЛС почки и окружающих структур. Каждая группа обладает своими преимуществами и недостатками. Так, тренажёры на основе виртуальной реальности не требуют повторного изготовления и позволяют имитировать картину С-дуги, при этом их высокая стоимость является основным лимитирующим фактором для активного внедрения в стационары. Биологические тренажёры передают максимально приближенное ощущение

при пункции почки, а благодаря мультичашечному строению ЧЛС почки некоторых животных возможна отработка различных сценариев ПНЛ. Однако их длительное хранение и перевозка затруднительны в связи с разложением органов. Небиологические тренажёры являются наиболее доступными и вариативными в исполнении, особенно после популяризации желатина, позволяющего его повторное использование. Тем не менее, описанные в литературе тренажёры данного типа далеки от реальной анатомии человека и нацелены в первую очередь на развитие навыка пункции ЧЛС.

Цель исследования: описание производства и первичной апробации тренажёра для пункции полостной системы почки под УЗ-контролем, позволяющего реализовать различные анатомические вариации благодаря произвольному расположению костных ориентиров и модели почки, а также использование ретроградного контроля пункции при обучении ординаторов.

Материалы и методы

Изображения КТ-урографии пациента с камнем лоханки левой почки 2,3 см были получены после его информированного согласия. Для анализа КТ изображений использовали программное обеспечение DICOM Viewer («RadiAnt», Poznań, Poland). После трёхмерной реконструкции экскреторной фазы производили выделение следующих структур для их последующей пе-

чати: 11-е и 12-е ипсилатеральные ребра, фрагмент крыла подвздошной кости, ЧЛС поражённой почки. Далее были выделены левая половина поясничной области и паренхима почки для формирования соответствующих форм для заливки. Вышеперечисленные структуры были сохранены в формате STL и переданы биоинженеру для их подготовки к 3D-печати. В качестве материала для печати костных структур и контура тела использовали полилактид (PLA). Последний состоит из следующих частей: нижнемедиальной, верхнелатеральной и передней стенки, выполненные из металла для быстрого остывания желатина по типу кондукции. На медиальной стенке получаемой формы располагается металлическая пластина для мануальной фиксации костных структур с помощью магнитов. Форма для заливки почки также выполнена из PLA материала, в неё помещали водорастворимую напечатанную ЧЛС почки (рис. 1).

Для достижения наилучшей имитации свойств паренхимы почки использовали мультикомпонентный силикон с плотностью компонентов в диапазоне 0 – 30 Шор. Мочеточником послужил катетер Maleco 20 Ch.

Подбор состава желатина. Состав желатина для заполнения модели тела напрямую зависит от экзогенности УЗ-картины и ощущения при пункции. Интересной работой в данном направлении является публикация Н. Гаджиева и соавт. [3], чьей



Рисунок 1. Напечатанные формы для заливки тела металлической пластиной на медиальной стенке для фиксации ребер и фрагмента подвздошной кости (А) и для заливки почки растворимой чашечно-лоханочной системы почки (В)

Figure 1. Printed molds for embedding the body with a metal plate on the medial wall for fixing the ribs and a fragment of the iliac bone (A) and for embedding the kidney with an in-located soluble pyelocaliceal system (B)

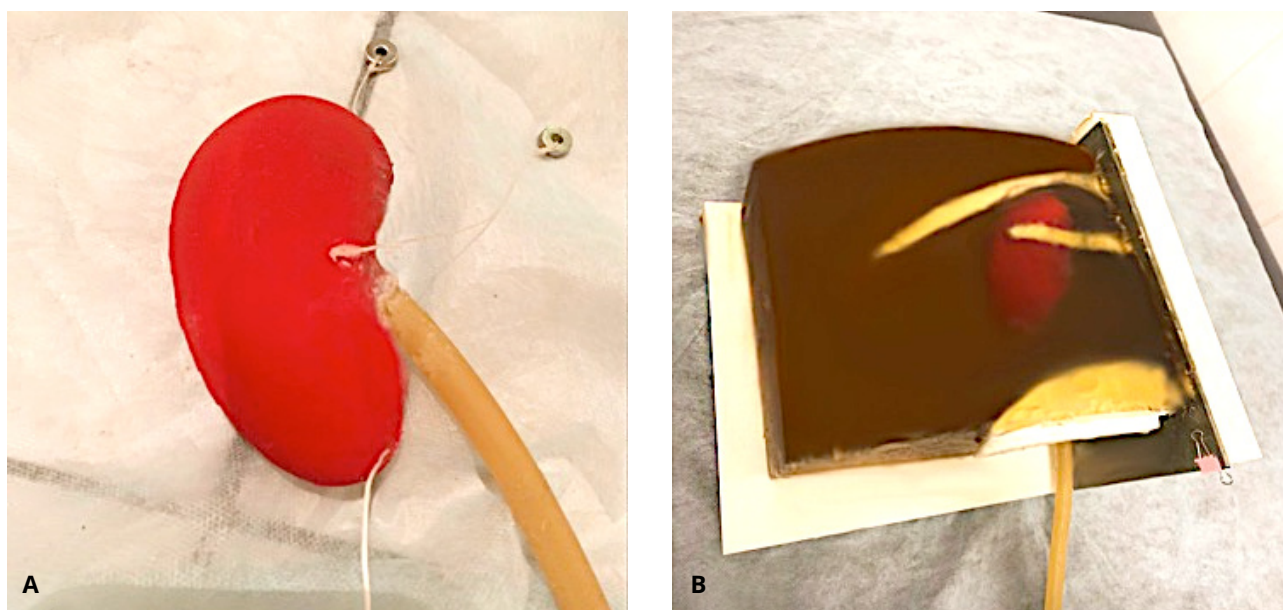


Рисунок 2. Модель почки с установленным катетером Малекко в качестве мочеточника и с нитевыми фиксаторами для определения глубины и расположения почки (А) в тренажёре после заливки и застывания желатина (В)

Figure 2. The resulting kidney model with a Maleco catheter installed as a ureter and with thread fixators to determine the depth and location of the kidney (A) in the kidney puncture simulator after filling and solidification of gelatin (B)

основной целью было не только описание тренажёра для отработки пункции почки по УЗ-контролем, но и подбор состава желатина для его максимальной износостойкости без потери возможности реутилизации. Согласно результатам, наиболее оптимальным является следующее соотношение: глицерин 208 г, вода 0 г, желатин 42 г. Данный состав обеспечивает самостоятельное затягивание пункционных ходов в случае отсутствия критического повреждения, высокую скорость ультразвуковой волны и устойчивость при комнатной температуре. В нашей работе использовали следующий состав желатина: 25% пищевого желатина, 50% глицерина и 25 % воды, что связано с большим объёмом для заливки контура тела (7 литров).

Сборка тренажёра. По КТ снимкам определяли расстояние между 11-м и 12-м рёбрами и крылом подвздошной кости, дистанцию между вышеупомянутыми костными ориентирами и почкой, а также ориентацию расположения последней. С учётом полученных данных на медиальной стенке полости тела располагались костные структуры. Для стабилизации получаемой модели почки в пространстве к её полюсам и медиальному краю были прикреплены нити с магнитами на конце, что позволило определять её ори-

ентацию и глубину положения в тренажёре. После расположения всех компонентов обе стенки формы тела соединяли и располагали вертикально на металлической стенке с последующим заливанием желатина. Готовую композицию помещали в холодильник на 24 часа для застывания (рис. 2).

Апробация тренажёра. В работу было включено 5 ординаторов 1-го и 2-го года (группа 1) и 2 уролога с опытом самостоятельного выполнения ПНЛ более 60 процедур (группа 2). Каждый участник выполнял 5 попыток пункции (считалось количество вхождений в полость почки через сосочек малой чашечки) с помощью иглы 18 калибра под УЗ-наведением.

Проводили сравнение количества попыток формирования доступа к полости почки, длительность пункции и её точность. Наконец, после выполнения пункции участники определяли пунктированную чашечку в соответствии с УЗ-картиной. Для более точной оценки траекторию иглы оценивали ретроградно с помощью полужёсткого уретероскопа, а анатомическую идентификацию выбранной чашечки — с помощью разработанного нами мобильного приложения «InsKid» (Inside Kidney) (рис. 4) [4].

После апробации тренажёра обеими группами в полость почки вводили контрастное

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

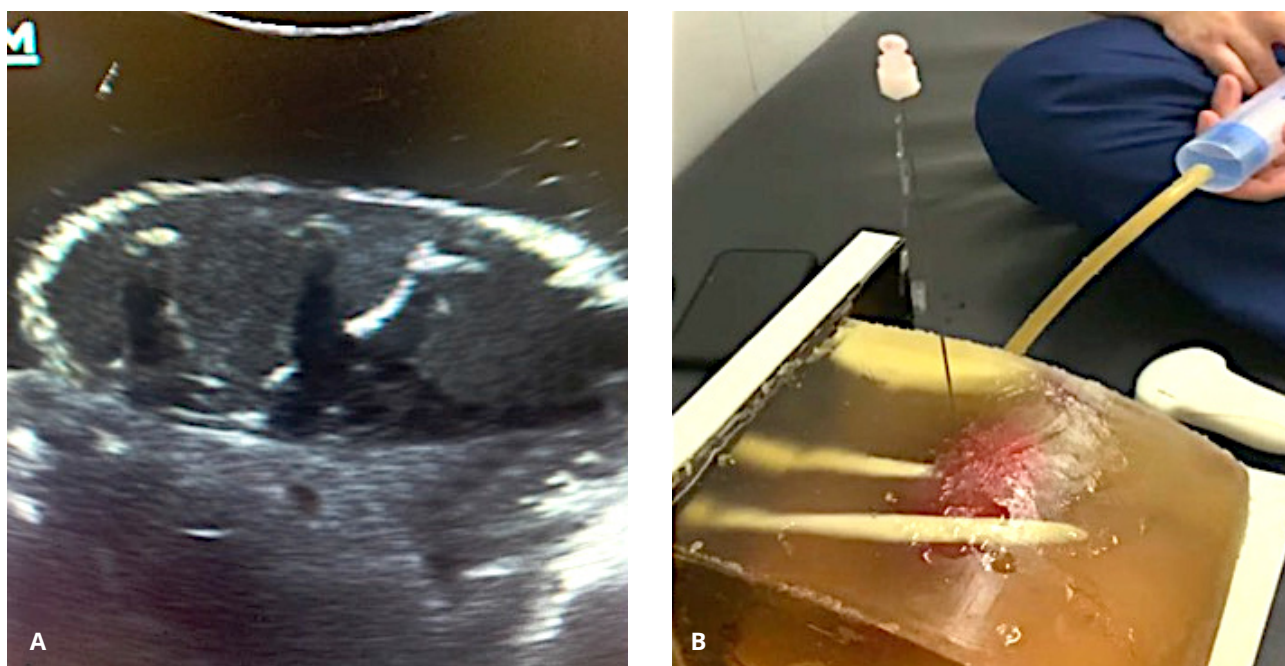


Рисунок 3. УЗ-картина «паренхимы» и чашечно-лоханочной системы модели почки (А). Ретроградная инфузия и отток жидкости после успешной апробационной пункции (В)

Figure 3. Ultrasound view of the modelled "parenchyma" and the pyelocaliceal system (A). Retrograde infusion and fluid outflow after successful appositional puncture (B)

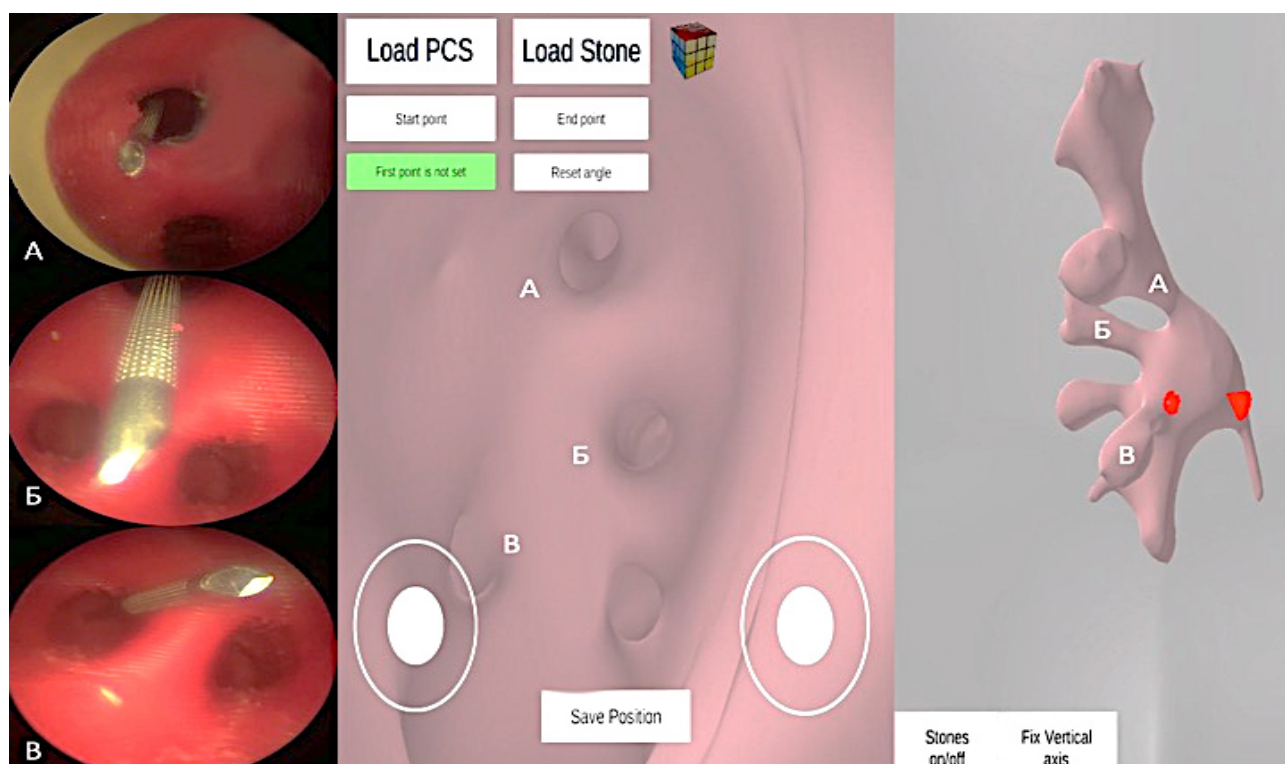


Рисунок 4. Ретроградная оценка пункционного хода иглы через чашечку верхней (А), средней (В) и нижней (С) группы. По центру и справа указана картина виртуальной эндоскопии, получаемая при использовании мобильного приложения, для точного определения пунктированной чашечки

Figure 4. Retrograde evaluation of the needle puncture course through the calyx of the upper (A), middle (B) and lower (C) group. Virtual endoscopy view (center and right figures) obtained using a mobile application to accurately determine the punctured calyx

вещество для оценки её целостности и пригодности к дальнейшей эксплуатации.

Методы статистического анализа. Для проведения статистического анализа использовали IBM® SPSS Statistics 23 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Характеристики разброса данных описывали средним с указанием максимального и минимального значений. Для оценки непрерывных и дискретных данных применяли тест Стьюдента; номинальные данные оценивали с помощью теста χ -квадрат. Значимая разница принималась при значении $p < 0,05$.

Результаты

Общее количество попыток (до момента проникновения в ЧЛС) выполнения пункции через сосочек малой чашечки составило 49 и 14 среди ординаторов и врачей соответственно. Средняя длительность пункционного этапа равнялась 25,2 и 12,0 секунд. Только в 9 случаях ординаторы смогли правильно проанализировать визуальную УЗИ-информацию для определения целевой чашечки, что прямо указывает на недостаток опыта в выполнении чрескожных манипуляций (табл.).

При введении контрастного вещества в ЧЛС после 63 пункций (общее количество для обеих групп) затека контраста обнаружено не было, что указывает на длительную пригодность предложенного тренажёра.

Обсуждение

С момента своего появления ПНЛ практически полностью вытеснила открытые операции при нефролитиазе [5]. Данные преимущества имеют и обратную сторону медали. Во-первых, операция является

многоступенчатой и успех каждого этапа зависит от адекватного выполнения предыдущего. Во-вторых, для самостоятельного выполнения ПНЛ уролог должен иметь достаточный опыт. D. Schilling et al. [6] сравнили результаты данного вмешательства, выполненного специалистами с различным опытом, и указали на его прямую зависимость с частотой и значимостью осложнений ПНЛ. Среди всех этапов ПНЛ именно формирование доступа к почке является основополагающим, так как его правильное выполнение позволяет как минимизировать интраоперационные риски, так и легче выполнить нефроскопию с литотрипсией. Помимо этого, адекватный доступ необходим и в ряде других процедур (антеградное стентирование, эндопиелотомия, нефростомия и антеградная резекция новообразований верхних мочевых путей). Для его выполнения, помимо энтузиазма врача, необходим достаточный навык сопоставления визуальной картины с тактильными ощущениями.

В настоящее время полноценное достижение молодыми специалистами кривой обучения в самостоятельном выполнении ПНЛ затруднительно по ряду причин. Не все урологические отделения специализируются на оперативном лечении мочекаменной болезни, что ограничивает количество пациентов для тренировки обучающихся без снижения показателей эффективности хирургических вмешательств. Во-вторых, не во всех отделениях имеется С-дуга, что также негативно сказывается на освоении данной операции.

Наиболее перспективным способом восполнения необходимого опыта являются тренажёры [7]. В идеале симулятор пункции

Таблица. Тренировочные показатели среди ординаторов (группа 1) и врачей (группа 2)
Table. Training performance among residents (Group 1) and urologists (Group 2)

Параметр <i>Parameter</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	p
Количество попыток, n <i>Attempts, n</i>	49	14	–
Длительность пункции, сек <i>Puncture time, sec</i>	25,2 (8,0 – 59,0)	12,0 (7,0 – 21,0)	< 0,05
Верное определение пунктированной чашечки <i>Correct calyx targeting</i>	9 / 25	10 / 10	< 0,05

ЧЛС почки должен иметь следующие качества для оправданного замещения им реальной процедуры: точная имитация почки и её полостной системы, наличие опорных костных структур в качестве ориентира при пункции (11-е и 12-е ипсилатеральные ребра и фрагмент подвздошной кости), возможность вариабельного расположения костей как относительно друг друга, так и модели почки, наличие тактильного ощущения при пункции тканей различной плотности, а также возможность его использования как с УЗИ, так и с С-дугой. В литературе описаны различные способы изготовления тренажёров, которые соответствуют некоторым из перечисленных пунктов. В литературе имеется множество работ по созданию таких тренажёров, которые следует разделять исходя из основного принципа их реализации: симуляторы на основе виртуальной реальности, биологические с использованием животных тканей и органов, и небиологические с применением различных материалов для имитации человеческих тканей и полостной системы почки.

Большим преимуществом симуляторов на основе виртуальной реальности является отсутствие необходимости использования реальной С-дуги и возможность отработки пункции почки при различных сценариях, качественно подготавливая обучающихся к реальной практике без ущерба здоровью человека. Ярким примером данной группы тренажёров является PERC Mentor Suite («Symbionix» Ltd., Beit Golan, Airport City, Israel) [8]. Однако высокая стоимость оборудования и ограниченный реализм делают его менее привлекательной альтернативой в практической деятельности.

Описание тренажёров с применением животных органов в основном сконцентрировано на использовании свиных почек в связи с мультикапсульным строением их ЧЛС. W.L. Strohmaier et al. [9] описали формирование такого тренажёра с помощью забора свиных почек с окружающими структурами забрюшинного пространства. Помимо этого, полость почки вскрывалась для помещения образца камня, что позволило отрабатывать все шаги ПНЛ с помощью флюороскопии. Также описываются более сложные методы формирования биологических тренажёров. Так, L. Hammond et al. [10] помещали свиную почку с размещённым в ней камнем в курицу. Через мочеточнико-

вый катетер вводился контраст в полостную систему почки для её визуализации под рентгеноскопией для выполнения пункции, расширения тракта и введения кожуха. Также с помощью данной модели была возможна отработка нефроскопии, дробление камня и удаление его фрагментов. Вся процедура можно было повторить на одной модели 3 раза. Из описания биологических моделей видны их преимущества и недостатки. Использование живых тканей лучшим образом имитирует сопротивление иглы при выполнении доступа на человеке. Тем не менее, такие тренажёры требуют бережного сохранения их целостности, что обуславливает их недолговечность.

Решением проблем при использовании симуляторов на основе виртуальной реальности и биологических тренажёров является создание различных небиологических модификаций. Они просты в сборке, структурно вариабельны и обеспечивают их использование на протяжении нескольких месяцев при адекватном хранении. Однако данные преимущества реализуются в ущерб их соответствию человеческой анатомии.

Одной из наиболее реалистичных, на наш взгляд, является работа S. Ali et al. [11], формирующая модель тела и почки с помощью силикона 10 Шор и по плотности приближенных к реальным тканям человека на протяжении пункционной иглы. Также в модель тела размещались костные ориентиры в виде 11-го и 12-го рёбер, позвонков тораколумбарного отдела, фрагмент подвздошной кости. Модель была протестирована с помощью флюороскопии и УЗИ, что подтверждает её полезность в обучении молодых специалистов. Тем не менее, повреждение силикона и невозможность его повторного использования, а также невозможность корректировать положение костных ориентиров ограничивает использование такого тренажёра в планировании каждой ПНЛ и ежедневном обучении в связи с необходимостью повторного приобретения силикона и затрат времени для изготовления почки.

Более простой в изготовлении является модель T. Aro et al. [12], использующих технологию трёхмерной печати для создания формы с контуром поясничной области человека и размещением внутри неё растворимой печатной модели полостной

системы почки. В качестве наполнителя поясничного тела использовался желатин, после застывания которого производили растворение полости почки. Возможность повторного использования желатина обуславливает дешевизну данного тренажёра и возможность его быстрого повторного изготовления, однако использование 3D-печати полости почки с помощью растворимых полимеров является лимитирующим фактором, что увеличивает продолжительность процесса изготовления. Помимо этого, отсутствуют костные ориентиры и отдельный канал в полость почки, что снижает реалистичность тренажёра и нивелирует возможность проведения ретроградной нефроскопии как отдельно, так и для оценки перкутанной пункции.

Ещё более доступным является формирование полости почки из одноразовой перчатки, размещённой в прямоугольную полость с заливкой из желатина, что описано в работе R. Septian et al. [13]. Также авторы размещали макет 12 ребра для улучшения имитации планирования пункционной точки. Тем не менее, отсутствие качественной имитации реальной анатомии ЧЛС почки и прямоугольная форма всего тренажёра негативно влияют на схожесть тренировки с реальной операцией.

Из вышеприведенных примеров очевидно, что увеличение схожести с реальной анатомией человека идёт в ущерб стоимости и времени производства таких тренажёров. Чем проще подход в имитации почки с полостью, тем менее такая модель отображает реальную анатомию.

Для устранения таких недостатков в данной статье использован ряд решений. Во-первых, использование материала описанного состава для заливки позволяет получать достаточный объём без ущерба его реутилизации. Во-вторых, контур тренажёра в виде поясничной области человека и использование 11-го и 12-го ипсилатеральных рёбер и фрагмента подвздошной кости с их мануальным расположением на медиальной стенке отображает реальную анатомию конкретного пациента. Более того, данные структуры могут быть размещены произвольно как по отношению друг к другу, так и по отношению к силиконовой почке, что искусственно изменяет сложность такой тренировки и подготавливает обучающихся к различным сценариям.

Использование различных по плотности материалов для заливки тела и изготовления почки более надёжно обеспечивает уролога обратной тактильной связью во время пункции. В-третьих, использование розового силикона для изготовления почки и использование катетера достаточного диаметра для имитации мочеточника делает возможным проведение ретроградной нефроскопии, что может быть использовано для контроля и оценки пункции, что продемонстрировано в нашей работе. Вышеперечисленные решения обеспечивают не только тренировку пункции, но и последующих шагов имитации ПНЛ.

Несмотря на описанные преимущества, данный тренажёр имеет и недостатки. Формирование силиконовой почки является лимитирующим фактором, так как после необратимых повреждений требуется новое её изготовление, которое занимает примерно 12 часов. Ткани между кожей и почкой представлены гомогенным желатином, что не отображает тактильную обратную связь при прохождении иглы через фасции и мышцы. В описанной модели почки отсутствуют искусственные сосуды, что не позволяет оценить повреждение артерий при тренировке пункции. Несмотря на эти недостатки, результаты работы подтверждают оправданность использования модели как для тренировки молодых специалистов, так и для подготовки опытных урологов к различным сценариям ПНЛ.

Заключение

Описанный и апробированный способ формирования тренажёра пункции почки позволяет развивать необходимые навыки, является экономичным решением для восполнения недостаточного опыта у молодых специалистов для самостоятельного выполнения данной процедуры, а использование ретроградного контроля пункции и мобильной навигации при определении отдельных частей полости почки подчёркивает ошибки врача во время тренировки, повышая качество всего обучающего процесса.

Литература

References

- Allen D, O'Brien T, Tiptaft R, Glass J. Defining the learning curve for percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 2005;19(3):279-82. DOI: 10.1089/end.2005.19.279.
- Ganpule AP, Vijayakumar M, Malpani A, Desai MR. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) a critical review. *Int J Surg.* 2016;36(Pt D):660-664. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.11.028.
- Гаджиев Н.К., Мищенко А.А., Бритов В.П., Хренов А.М., Горелов Д.С., Обидняк В.М., Григорьев В.Е., Семенякин И.В., Петров С.Б. Создание модели тренажёра для отработки навыка пункции полостной системы почки под ультразвуковым контролем. *Вестник урологии.* 2021;9(1):22-31. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-22-31.
- Guliev B, Komyakov B, Talyshinskii A. Interior definition of the calyceal orientation suitable for percutaneous nephrolithotripsy via mobile software. *Urolithiasis.* 2021;49(5):443-449. DOI: 10.1007/s00240-021-01253-7.
- Chen Y, Feng J, Duan H, Yue Y, Zhang C, Deng T, Zeng G. Percutaneous nephrolithotomy versus open surgery for surgical treatment of patients with stag-horn stones: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0206810. DOI: 10.1371/journal.pone.0206810.
- Schilling D, Gakis G, Walcher U, Stenzl A, Nagele U. The learning curve in minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy: a 1-year retrospective evaluation of a novice and an expert. *World J Urol.* 2011;29(6):749-53. DOI: 10.1007/s00345-010-0553-3.
- Jutzi S, Imkamp F, Kuczyk MA, Walcher U, Nagele U, Herrmann TR. New ex vivo organ model for percutaneous renal surgery using a laparoendoscopic training box: the sandwich model. *World J Urol.* 2014;32(3):783-9. DOI: 10.1007/s00345-013-1151-y.
- Noureldin YA, Andonian S. Simulation for Percutaneous Renal Access: Where Are We? *J Endourol.* 2017;31(S1):S10-S19. DOI: 10.1089/end.2016.0587.
- Strohmaier WL, Giese A. Improved ex vivo training model for percutaneous renal surgery. *Urol Res.* 2009;37(2):107-10. DOI: 10.1007/s00240-009-0180-x.
- Hammond L, Ketchum J, Schwartz BF. A new approach to urology training: a laboratory model for percutaneous nephrolithotomy. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1950-2. DOI: 10.1097/01.ju.0000140279.15186.20.
- Ali S, Sirota E, Ali H, Bezrukov E, Okhunov Z, Bukatov M, Letunovskiy A, Grygoriev N, Taratkin M, Vovdenko S, Afyouni A, Alyaev Y. Three-dimensionally printed non-biological simulator for percutaneous nephrolithotomy training. *Scand J Urol.* 2020;54(4):349-354. DOI: 10.1080/21681805.2020.1773529.
- Aro T, Lim S, Petrisor D, Koo K, Matlaga B, Stoianovici D. Personalized Renal Collecting System Mockup for Procedural Training Under Ultrasound Guidance. *J Endourol.* 2020;34(5):619-623. DOI: 10.1089/end.2019.0735.
- Septian R, Adi K. Validation of affordable and applicable kidney phantom model (aarm) for ultrasound-guided percutaneous nephrostomy simulation. *Indones J Urol.* 2020;27(1):26-33. DOI: 10.32421/juri.v27i1.515.
- Allen D, O'Brien T, Tiptaft R, Glass J. Defining the learning curve for percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 2005;19(3):279-82. DOI: 10.1089/end.2005.19.279.
- Ganpule AP, Vijayakumar M, Malpani A, Desai MR. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) a critical review. *Int J Surg.* 2016;36(Pt D):660-664. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.11.028.
- Gadzhiev N.K., Mishchenko A.A., Britov V.P., Khrenov A.M., Gorelov D.S., Obidnyak V.M., Grigoriev V.E., Semenyakin I.V., Petrov S.B. Creation of a training simulator model for practising puncture of the kidney calyceal system under ultrasound control. *Vestnik Urologii.* 2021;9(1):22-31. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-22-31.
- Guliev B, Komyakov B, Talyshinskii A. Interior definition of the calyceal orientation suitable for percutaneous nephrolithotripsy via mobile software. *Urolithiasis.* 2021;49(5):443-449. DOI: 10.1007/s00240-021-01253-7.
- Chen Y, Feng J, Duan H, Yue Y, Zhang C, Deng T, Zeng G. Percutaneous nephrolithotomy versus open surgery for surgical treatment of patients with stag-horn stones: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0206810. DOI: 10.1371/journal.pone.0206810.
- Schilling D, Gakis G, Walcher U, Stenzl A, Nagele U. The learning curve in minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy: a 1-year retrospective evaluation of a novice and an expert. *World J Urol.* 2011;29(6):749-53. DOI: 10.1007/s00345-010-0553-3.
- Jutzi S, Imkamp F, Kuczyk MA, Walcher U, Nagele U, Herrmann TR. New ex vivo organ model for percutaneous renal surgery using a laparoendoscopic training box: the sandwich model. *World J Urol.* 2014;32(3):783-9. DOI: 10.1007/s00345-013-1151-y.
- Noureldin YA, Andonian S. Simulation for Percutaneous Renal Access: Where Are We? *J Endourol.* 2017;31(S1):S10-S19. DOI: 10.1089/end.2016.0587.
- Strohmaier WL, Giese A. Improved ex vivo training model for percutaneous renal surgery. *Urol Res.* 2009;37(2):107-10. DOI: 10.1007/s00240-009-0180-x.
- Hammond L, Ketchum J, Schwartz BF. A new approach to urology training: a laboratory model for percutaneous nephrolithotomy. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1950-2. DOI: 10.1097/01.ju.0000140279.15186.20.
- Ali S, Sirota E, Ali H, Bezrukov E, Okhunov Z, Bukatov M, Letunovskiy A, Grygoriev N, Taratkin M, Vovdenko S, Afyouni A, Alyaev Y. Three-dimensionally printed non-biological simulator for percutaneous nephrolithotomy training. *Scand J Urol.* 2020;54(4):349-354. DOI: 10.1080/21681805.2020.1773529.
- Aro T, Lim S, Petrisor D, Koo K, Matlaga B, Stoianovici D. Personalized Renal Collecting System Mockup for Procedural Training Under Ultrasound Guidance. *J Endourol.* 2020;34(5):619-623. DOI: 10.1089/end.2019.0735.
- Septian R, Adi K. Validation of affordable and applicable kidney phantom model (aarm) for ultrasound-guided percutaneous nephrostomy simulation. *Indones J Urol.* 2020;27(1):26-33. DOI: 10.32421/juri.v27i1.515.

Сведения об авторах

Бахман Гидаятович Гулиев — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; руководитель Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>
e-mail: gulievb@mail.ru

Али Эльманович Талышинский — клинический ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3521-8937>
e-mail: ali-ma@mail.ru

Евгений Олегович Стецик — аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5300-5479>
e-mail: stetsik8@mail.ru

Мурад Уружбекович Агагулов — аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2497-5040>
e-mail: murad1311@bk.ru

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

Ali E. Talyshinskiy — Resident, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3521-8937>
e-mail: ali-ma@mail.ru

Evgeniy O. Stetsik — M.D., Urologist; Postgraduate student, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5300-5479>
e-mail: stetsik8@mail.ru

Murad U. Agagyulov — M.D., Urologist; Postgraduate student, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2497-5040>
e-mail: murad1311@bk.ru



Оценка влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на степень тяжести эректильной дисфункции: комплексный статистический анализ

© Армаис А. Камалов, Симон Т. Мацкеплишвили, Михаил Е. Чалый, Андрей А. Стригунов, Дмитрий А. Охоботов, Николай И. Сорокин, Ольга Ю. Нестерова, Алексей В. Кадрев, Лариса И. Дячук, Роман К. Богачев

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

Аннотация

Введение. Американская Кардиологическая Ассоциация выделяет 7 основных факторов, которые оказывают влияние на состояние сосудистой стенки: курение, уровень артериального давления, общий уровень холестерина, уровень глюкозы, индекс массы тела, физическая активность и диета. А поражение сосудистой стенки чаще всего манифестирует клинически как васкулогенная эректильная дисфункция (ЭД). Соответственно, оценка пациентов на предмет наличия вышеперечисленных факторов риска может не только помочь в лечении ЭД, но и значительно повысить шансы на раннее выявление кардиологической патологии.

Цель исследования. Оценка функции маркёров сердечно-сосудистого неблагополучия в прогнозировании наличия или отсутствия ЭД, а также её тяжести.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 пациентов (33 – 60 лет). Эректильную функцию оценивали с помощью регистратора пенильных тумесценций «Андроскан-МИТ» (ООО «Минимально инвазивные технологии», Москва, РФ) и опросника МИЭФ-15. Статистическая обработка данных была проведена с помощью программного обеспечения Statistica 12 («StatSoft Inc.», Tulsa, CA, USA) и IBM® SPSS Statistics 26 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA).

Результаты. Для пациентов с более тяжёлой степенью ЭД характерно большее отклонение изучаемых показателей от нормы. Наибольшее влияние на выявление той или иной степени ЭД с помощью прибора «Андроскан-МИТ» оказали уровень ОХ, ЛПВП, ЛПНП, СРБ, ИМТ, ТГ и HbA1c. На основании данных андросканирования было получено дерево классификации с двумя ветвлениями (условия ветвления – уровень ОХ и ЛПНП) и четырьмя терминальными вершинами (в зависимости от степени ЭД). Ошибки классификации при прогнозировании степеней ЭД отсутствовали, что в данном случае констатирует хорошую значимость математического прогноза. Наибольшее влияние на выявление ЭД с помощью МИЭФ-15 оказало только значение баллов МИЭФ-15. Единственное условие ветвления при построении деревьев классификаций было количество баллов МИЭФ-15 (получено два ветвления с тремя терминальными вершинами).

Заключение. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний являются предикторами ЭД сосудистого генеза, выявленной с помощью андросканирования, в то время как распространённый опросник МИЭФ-15 остаётся полностью зависим от субъективных ощущений пациентов без опоры на лабораторно-инструментальные методы исследования.

Ключевые слова: эректильная дисфункция; Андроскан — МИТ; дислипидемия; гипертоническая болезнь

Аббревиатуры: эректильная дисфункция (ЭД); ишемическая болезнь сердца (ИБС); международный индекс эректильной функции 15 (МИЭФ-15); артериальное давление (АД); относительный прирост диаметра полового члена (ОП); ночные пенильные тумесценции (НПТ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом МНОЦ МГУ им М.В. Ломоносова (Протокол №14 от 21 декабря 2020 года).

Этическое заявление. Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, в октябре 2013 года).

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: А.А. Камалов, С.Т. Мацкеплишвили, М.Е. Чалый — научное руководство, критический обзор; Д.А. Охоботов, Н.И. Сорокин, А.В. Кадрев, Л.И. Дячук — разработка дизайна исследования, научное редактирование; А.А. Стригунов, О.Ю. Нестерова, Р.К. Богачев — сбор и анализ данных; написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Ольга Юрьевна Нестерова; e-mail: oy.nesterova@gmail.com

Поступила в редакцию: 02.02.2022. **Принята к публикации:** 09.03.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Камалов А.А., Мацкеплишвили С.Т., Чалый М.Е., Стригунов А.А., Охоботов Д.А., Сорокин Н.И., Нестерова О.Ю., Кадрев А.В., Дячук Л.И., Богачев Р.К. Оценка влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на степень тяжести эректильной дисфункции: комплексный статистический анализ. *Вестник урологии*. 2022;10(1):15-31. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-15-31.

Assessing the influence of cardiovascular risk factors on the severity of erectile dysfunction: a multivariate statistical analysis

© Armais A. Kamalov, Simon T. Matskeplishvili, Mikhail E. Chaliy,
Andrey A. Strigunov, Dmitry A. Okhobotov, Nikolay I. Sorokin, Olga Yu. Nesterova,
Alexey V. Kadrev, Larisa I. Dyachuk, Roman K. Bogachev

Lomonosov Moscow State University
Russian Federation, 119991, Moscow, 1 Leninskie Hls.

Abstract

Introduction. The American Heart Association identifies 7 major factors that affect the condition of the vascular wall: smoking, blood pressure, total cholesterol, glucose, body mass index, physical activity, and diet. The vascular wall lesions most often manifest clinically as vasculogenic erectile dysfunction (ED). Consequently, evaluating patients for the presence of the above risk factors can not only help in the treatment of ED, but can also significantly increase the chances of early detection of cardiac pathology.

Objective. To assess cardiovascular disorder markers' role in prognosing of the presence or absence of ED and its severity.

Materials and methods. The study included 40 patients aged 33 – 60 years. Erectile function was assessed using the device «Androscan – MIT» («Minimally invasive technologies» LLC, Moscow, Russian Federation) and the IIEF-15 questionnaire. Statistical data processing was carried out using Statistica 12 («StatSoft Inc.», Tulsa, CA, USA) и IBM® SPSS Statistics 26 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA).

Results. For patients with more severe ED, a greater deviation of the parameters studied from normal is typical. The most significant impact on the detection of different ED degrees using the device «Androscan – MIT» had TC, HDL, LDL, RP, BMI, triglycerides и HbA1c levels. Based on the androscanning data, a classification tree with two branches (branching conditions — the level of TC and LDL) and four terminal vertices (depending on the degree of ED) was obtained. There were no classification errors predicting ED degrees, which in this case indicates the good significance of the mathematical prediction. Only IIEF-15 scores had the greatest impact on ED detection using IIEF-15. The only condition for branching when constructing classification trees was the number of IIEF-15 points (two branches with three terminal vertices were obtained).

Conclusion. Cardiovascular risk factors are predictors of vascular ED, detected by androscanning, while the widespread IIEF-15 questionnaire remains completely dependent on subjective feelings of patients without relying on laboratory and instrumental research methods.

Keywords: erectile dysfunction; «Androscan – MIT»; dyslipidemia; hypertension

Abbreviations: erectile dysfunction (ED); coronary heart disease (CHD); International Index of Erectile Function 15 (IIEF-15); blood pressure (BP); relative increase in penis diameter (RIn); nocturnal penile tumescence (NPT)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Ethical statement. The study was approved by the Ethics Committee of the International Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University (Protocol No. 14 signed 21 December 2020). The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013).

Informed consent. All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contribution: A.A. Kamalov, S.T. Matskeplishvili, M.E. Chaly — supervision, critical review; D.A. Okhobotov, N.I. Sorokin, A.V. Kadrev, L.I. Dyachuk — research design development, scientific editing; A.A. Strigunov, O.Yu. Nesterova, R.K. Bogachev — data acquisition; drafting the manuscript, literature review.

✉ **Corresponding author:** Olga Yurievna Nesterova; e-mail: oy.nesterova@gmail.com

Received: 02/02/2022. **Accepted:** 03/09/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Kamalov A.A., Matskeplishvili S.T., Chaly M.E., Strigunov A.A., Okhobotov D.A., Sorokin N.I., Nesterova O.Yu., Kadrev A.V., Dyachuk L.I., Bogachev R.K. Evaluation of the influence of cardiovascular risk factors on the severity of erectile dysfunction: a comprehensive statistical analysis. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):15-31. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-15-31.

Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) сосудистого генеза представляет собой неспособность достигнуть или поддержать достаточную для полового акта эрекцию в связи с первичным нарушением в системе пенильных артерий [1]. Самой распространённой причиной поражения сосудов является атеросклероз, имеющий, как правило, системный характер. При появлении первых симптомов ЭД нарушение сосудов более крупного калибра, в частности, коронарных и каротидных артерий, носит субклинический характер, что указывает на возможность развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии необходимого обследования и лечения [2]. Описанная теория последовательного поражения сосудов в зависимости от их диаметра была впервые выдвинута F. Montorsi et al. в 2003 году [3]. Согласно этой теории, становится понятно, почему ЭД чаще предшествует развитию различных форм клинически выраженной ишемической болезни сердца (ИБС) и появляется за 2 – 3 года до манифестации кардиальных симптомов [4].

В 2015 году во всем мире было зарегистрировано 422,7 миллионов случаев сердечно-сосудистых заболеваний и 17,92 миллионов смертей от данных заболеваний [5]. Распространённость ЭД по результатам эпидемиологического исследования в РФ достигает 90% в популяции мужчин в возрасте до 75 лет, причём у 71,3% опрошенных отмечается лёгкая степень нарушений [6], что говорит о начавшемся, но пока ещё обратимом поражении пенильного сосудистого русла с вероятным субклиническим поражением висцеральных сосудов. Полезным механизмом снижения распространённости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений является внедрение в рутинную практику алгоритма оценки состояния эректильной функции, как раннего и чувствительного маркера системного поражения сосудов [2].

Эректильная функция пациентов может быть оценена как на основании субъективных ощущений пациентов [7], так и с помощью объективного измерения ночных пенильных тумесценций [8]. Субъективная оценка ЭД проводится с помощью различных анкет, наиболее распространённым из которых является международный индекс эректильной функции (МИЭФ-15) [7], имею-

щий ограниченные возможности при дифференцировке психогенных и органических нарушений, а также при выявлении субклинических форм нарушений эрекции. Объективная оценка ЭД лишена подобных недостатков в связи с отсутствием кортикального контроля над эрекцией во время сна, что позволяет отличать нарушения эректильной функции органического и психогенного генеза, а также диагностировать нарушения ещё до появления первых симптомов. Для ранней объективной диагностики ЭД в зарубежных странах используют аппаратное устройство RigiScan® Plus Rigidity Assessment System («Gesiva Medical» LLC, Eden Prairie, MN, USA) [8], в то время как российским аналогом устройства является аппаратный комплекс «Андроскан-МИТ» [1].

По данным американской кардиологической ассоциации, выделяют 7 основных факторов, которые оказывают влияние на состояние сосудистой стенки: курение, уровень артериального давления (АД), общий уровень холестерина, уровень глюкозы, индекс массы тела, физическая активность и диета [9]. А поражение сосудистой стенки чаще всего манифестирует клинически как васкулогенная ЭД [5]. Соответственно, оценка пациентов на предмет наличия вышеперечисленных факторов риска может не только помочь в лечении ЭД, но и значительно повысить шансы на раннее выявление кардиологической патологии [3].

В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на степень тяжести ЭД сосудистого генеза.

Материалы и методы

Исследуемая выборка. В исследование было включено 40 пациентов, амбулаторно обследованных на базе МНОЦ МГУ по поводу нарушения эректильной функции. Критериями включения в исследование был возраст от 25 до 60 лет, желание обследоваться с целью улучшения качества эрекции. Критериями исключения являлись наличие заболеваний, передаваемых половым путём, воспалительных заболеваний половых органов и нижних мочевых путей, наличие психических заболеваний и выраженных неврологических нарушений. Всем больным проводили обследование, включающее сбор анамнеза на предмет наличия гипертонической болезни (ГБ) и курения,

измерение артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ), исследование липидного (уровень ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, холестерина) и гликемического (уровень HbA1c) профилей, определение уровня С-реактивного белка. Эректильную функцию оценивали двумя методами — с применением опросника МИЭФ-15 (эректильный домен) и с помощью прибора, регистрирующего пенильные тумесценции — «Андроскан-МИТ» (ООО «Минимально инвазивные технологии», Москва, Россия). Для интерпретации показателей использовали разработанные академиком А.А. Камаловым и профессором М.Е. Чалым критерии: нормальная эректильная функция определялась в случае относительного прироста диаметра полового члена (ОП) более 30% и длительностью ночных пенильных тумесценций (НПТ) с ОП более 30% более 60 минут. Лёгкая ЭД выставлялась в случае ОП более 30% с длительностью НПТ с ОП более 30% от 10 до 60 минут (1 вариант), в случае ОП более 30% и длительностью НПТ с ОП более 20% — более 10 минут (2 вариант), в случае ОП от 20% до 30% при длительности НПТ с ОП более 20% — более 60 минут. ЭД 2 степени выставлялась при ОП от 20% до 30% с длительностью НПТ с ОП более 30% от 10 до 60 минут. ЭД 3 степени выставлялась в случае ОП менее 20% или длительности НПТ менее 10 минут при любом ОП [10].

Применяемое оборудование. Для объективной оценки эректильной дисфункции был использован прибор «Андроскан-МИТ», представляющий собой легко надеваемое миниатюрное, автономное, беспроводное регистрационное устройство с процессором, памятью, автономным питанием. Регистрация диаметра полового члена после активации датчика происходит каждые 10 секунд в течение 12 часов. После завершения исследования устройство подключается, для считывания накопленных данных, к считывающему устройству по беспроводному каналу связи. Считывающее устройство подключается к персональному компьютеру (ПК) с помощью стандартного USB-кабеля. Количество исследований, которое возможно выполнить с помощью одного датчика (после стандартной обработки), — 20.

Методы статистического анализа. Данные были собраны с использованием пакета Microsoft Office Excel 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Статистическая обработ-

ка данных была проведена с использованием программного обеспечения Statistica 12 («StatSoft Inc.», Tulsa, CA, USA) и IBM® SPSS Statistics 26 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA).

Клинические параметры выборки для непрерывных величин представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение (SD), для дискретных величин — в виде процентов встречаемости (%). Оценка нормальности распределения данных была проведена с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Shapiro-Wilk. Для оценки различий нормально и ненормально распределённых непрерывных клинических характеристик в зависимости от степени ЭД был использован дисперсионный анализ ANOVA и критерий Kruskal-Wallis соответственно. Оценка различий частоты качественных показателей проводилась с использованием критерия согласия Pearson (χ^2 Pearson). В зависимости от вклада клинических характеристик (предикторов) в принадлежность к определённому классу ЭД их ранг был оценён по шкале от 0 до 100. В качестве метода прогнозирования и классификации пациентов в зависимости от степени ЭД были использованы деревья классификации с применением метода дискриминантного одномерного ветвления по категориальным и порядковым предикторам (клиническим характеристикам). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 40 пациентов в возрасте от 33 до 60 лет (средний возраст составил $50,0 \pm 8,35$ лет). Клинические характеристики изучаемой выборки представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемой группы

Table 1. Clinical characteristics of the study group

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>
Непрерывные переменные, $M \pm SD$ <i>Continuous variables, $M \pm SD$</i>	
Возраст, лет <i>Age, years</i>	$50,0 \pm 8,35$
МИЭФ-15, баллы <i>IEF-15, points</i>	$16,55 \pm 4,55$
САД, мм рт. ст. <i>SBP, mmHg</i>	$142,33 \pm 15,21$

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>
ДАД, мм рт. ст. <i>DBP, mmHg</i>	86,28 ± 6,31
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	33,57 ± 2,72
ЛПВП, ммоль/л <i>HDL, mmol/l</i>	1,36 ± 0,39
ЛПНП, ммоль/л <i>LDL, mmol/l</i>	4,03 ± 0,81
Триглицериды, ммоль/л <i>Triglycerides, mmol/l</i>	3,31 ± 0,85
Холестерин, ммоль/л <i>Cholesterol, mmol/l</i>	7,85 ± 0,98
HbA1c, % <i>HbA1c, %</i>	6,96 ± 0,70
СРБ, мг/л <i>CRP, mg/l</i>	2,84 ± 1,29

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>
Дискретные переменные (n = 40) <i>Discrete variables (n = 40)</i>	
Гипертоническая болезнь, % <i>Hypertension, %</i>	57,5
Курение, % <i>Smoking, %</i>	40,0

Примечания: МИЭФ-15 — международный индекс эректильной функции; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; HbA1c — гликированный гемоглобин; СРБ — С-реактивный белок

Notes: IIEF-15 — International Index of Erectile Function; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; BMI — body mass index; HDL — high density lipoproteins; LDL — low density lipoproteins; HbA1c — glycated hemoglobin; CRP — C-reactive protein

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических параметров выборки в зависимости от степени эректильной дисфункции по данным андросканирования

Table 2. Comparative characteristics of the clinical parameters of the sample depending on the degree of erectile dysfunction according to androscanning data

Параметр Parameter	Степень эректильной дисфункции Degree of Erectile dysfunction				p
	Нет <i>None</i> n = 2	1 n = 13	2 n = 19	3 n = 6	
Непрерывные переменные, среднее ± SD <i>Continuous variables, mean ± SD</i>					
Возраст, лет <i>Age, years</i>	45,0 ± 5,66	45,23 ± 8,26	51,26 ± 7,65	58,00 ± 3,35	0,006
МИЭФ-15, баллы <i>IIEF-15, points</i>	21,5 ± 2,12	18,54 ± 3,15	16,42 ± 4,41	11,00 ± 3,1	0,006
САД, мм рт. ст. <i>SBP, mmHg</i>	126,5 ± 2,12	134,46 ± 12,54	147,53 ± 15,45	148,17 ± 12,72	0,027
ДАД, мм рт. ст. <i>DBP, mmHg</i>	81,5 ± 0,71	83,77 ± 4,99	87,89 ± 7,23	88,17 ± 4,75	0,226
ИМТ, кг/м² <i>BMI, kg/m²</i>	28,11 ± 1,39	31,21 ± 1,66	34,77 ± 1,19	36,69 ± 1,46	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л <i>HDL, mmol/l</i>	2,18 ± 0,22	1,75 ± 0,21	1,14 ± 0,08	0,94 ± 0,04	< 0,001
ЛПНП, ммоль/л <i>LDL, mmol/l</i>	2,37 ± 0,2	3,45 ± 0,18	4,23 ± 0,56	5,17 ± 0,49	< 0,001
Триглицериды, ммоль/л <i>Triglycerides, mmol/l</i>	1,3 ± 0,11	2,73 ± 0,72	3,61 ± 0,38	4,27 ± 0,08	< 0,001
Холестерин, ммоль/л <i>Cholesterol, mmol/l</i>	5,49 ± 0,54	7,05 ± 0,38	8,2 ± 0,3	9,24 ± 0,12	< 0,001
HbA1c, % <i>HbA1c, %</i>	5,6 ± 0,14	6,62 ± 0,47	7,08 ± 0,61	7,78 ± 0,19	0,001
СРБ, мг/л <i>CRP, mg/l</i>	1,13 ± 0,13	1,83 ± 0,41	3,17 ± 1,12	4,6 ± 0,23	< 0,001

Таблица 2 (продолжение). Сравнительная характеристика клинических параметров выборки в зависимости от степени эректильной дисфункции по данным андросканирования

Table 2 (continue). Comparative characteristics of the clinical parameters of the sample depending on the degree of erectile dysfunction according to androscanning data

Параметр <i>Parameter</i>	Степень эректильной дисфункции <i>Degree of Erectile dysfunction</i>				p
	Нет <i>None</i> n = 2	1 n = 13	2 n = 19	3 n = 6	
Дискретные переменные, n (%) <i>Discrete variables, n (%)</i>					
Гипертоническая болезнь, n = 23 <i>Hypertension, n = 23</i>	0	4 (17,4)	14 (60,9)	5 (21,7)	0,017
Курение, n = 16 <i>Smoking, n = 16</i>	0	3 (18,8)	7 (43,8)	6 (37,5)	0,008
Примечания: ЭД — эректильная дисфункция; МИЭФ-15 — международный индекс эректильной функции; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; HbA1c — гликированный гемоглобин; СРБ — С-реактивный белок Notes: IIEF-15 — <i>International Index of Erectile Function</i> ; SBP — <i>systolic blood pressure</i> ; DBP — <i>diastolic blood pressure</i> ; BMI — <i>body mass index</i> ; HDL — <i>high density lipoproteins</i> ; LDL — <i>low density lipoproteins</i> ; HbA1c — <i>glycated hemoglobin</i> ; CRP — <i>C-reactive protein</i>					

Данные сравнения основных параметров пациентов в зависимости от степени ЭД по данным андросканирования представлены в таблице 2. Установлено, что все изучаемые клинические характеристики, кроме диастолического артериального давления (ДАД), существенно различаются у пациентов с разными степенями ЭД ($p < 0,05$). При этом для пациентов с более тяжёлой степенью ЭД по сравнению с более лёгкими

формами характерно большее отклонение изучаемых показателей от нормы. Для ДАД наблюдалась аналогичная тенденция, однако полученные различия оказались статистически незначимыми.

Результаты сравнения основных клинических характеристик пациентов в зависимости от степени ЭД по данным МИЭФ-15 представлены в таблице 3. Установлено, что ДАД и уровень HbA1c, несмотря на

Таблица 3. Сравнительная характеристика клинических параметров выборки в зависимости от степени ЭД по данным МИЭФ-15

Table 3. Comparative characteristics of the clinical parameters of the sample depending on the degree of erectile dysfunction according to IIEF-15 data

Параметр <i>Parameter</i>	Степень эректильной дисфункции <i>Degree of Erectile dysfunction</i>			p
	1 n = 19	2 n = 16	3 n = 5	
Непрерывные переменные, среднее ± SD <i>Continuous variables, mean ± SD</i>				
Возраст, лет <i>Age, years</i>	45,63 ± 8,56	52,56 ± 5,93	58,40 ± 3,58	0,0014
МИЭФ-15, баллы <i>IIEF-15, points</i>	20,68 ± 1,73	13,94 ± 1,69	9,20 ± 1,30	< 0,001
САД, мм рт. ст. <i>SBP, mmHg</i>	135,16 ± 11,86	147,63 ± 16,88	152,60 ± 8,05	0,0152
ДАД, мм рт. ст. <i>DBP, mmHg</i>	83,89 ± 5,35	88,63 ± 7,00	87,80 ± 4,82	0,079

Таблица 3 (продолжение). Сравнительная характеристика клинических параметров выборки в зависимости от степени ЭД по данным МИЭФ-15

Table 3 (continue). Comparative characteristics of the clinical parameters of the sample depending on the degree of erectile dysfunction according to IIEF-15 data

Параметр <i>Parameter</i>	Степень эректильной дисфункции <i>Degree of Erectile dysfunction</i>			p
	1 n = 19	2 n = 16	3 n = 5	
Непрерывные переменные, среднее ± SD <i>Continuous variables, mean ± SD</i>				
ИМТ, кг/м² <i>BMI, kg/m²</i>	31,90 ± 2,54	34,76 ± 1,80	36,13 ± 1,97	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л <i>HDL, mmol/l</i>	1,59 ± 0,40	1,20 ± 0,27	1,03 ± 0,13	0,0021
ЛПНП, ммоль/л <i>LDL, mmol/l</i>	3,57 ± 0,61	4,43 ± 0,75	4,50 ± 0,84	0,0047
Триглицериды, ммоль/л <i>Triglycerides, mmol/l</i>	2,90 ± 0,92	3,61 ± 0,60	3,88 ± 0,61	0,0157
Холестерин, ммоль/л <i>Cholesterol, mmol/l</i>	7,27 ± 0,91	8,24 ± 0,70	8,78 ± 0,67	< 0,001
HbA1c, % <i>HbA1c, %</i>	6,78 ± 0,69	7,08 ± 0,68	7,28 ± 0,78	0,179
СРБ, мг/л <i>CRP, mg/l</i>	2,09 ± 0,72	3,45 ± 1,37	3,82 ± 1,18	< 0,001
Дискретные переменные, n (%) <i>Discrete variables, n (%)</i>				
Гипертоническая болезнь, n = 23 <i>Hypertension, n = 23</i>	6 (26,1)	12 (52,2)	5 (21,7)	0,004
Курение, n = 16 <i>Smoking, n = 16</i>	2 (12,5)	11 (68,8)	3 (18,8)	0,001
Примечания: ЭД — эректильная дисфункция; МИЭФ-15 — международный индекс эректильной функции; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; HbA1c — гликированный гемоглобин; СРБ — С-реактивный белок				
Notes: IIEF-15 — International Index of Erectile Function; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; BMI — body mass index; HDL — high density lipoproteins; LDL — low density lipoproteins; HbA1c — glycated hemoglobin; CRP — C-reactive protein				

тенденцию к повышению с увеличением тяжести эректильной функции, статистически значимо не отличаются для пациентов с разными степенями ЭД ($p > 0,05$). Остальные клинические параметры, аналогично полученным при андросканировании данным, существенно отличались в зависимости от степени ЭД ($p < 0,05$). При этом для пациентов с более тяжёлой степенью ЭД по сравнению с более лёгкими формами характерно большее отклонение изучаемых показателей от нормы.

На рисунке 1 представлены ранги (значимости) влияния клинических характеристик пациентов на выявление ЭД, по дан-

ным андросканирования (А) и МИЭФ-15 (В). Наибольшее влияние на определение степени ЭД с помощью прибора «Андроскан-МИТ» (ранг более 60) оказывают уровень общего холестерина (100), ЛПВП (89), ЛПНП (81), С-реактивный белок (78), ИМТ (78), уровень триглицеридов (74) и HbA1c (63). Наибольшее влияние на определение степени ЭД с помощью опросника МИЭФ-15 оказало только значение баллов по шкале МИЭФ-15 (100), что делает данную оценку полностью зависимой от субъективных ощущений пациентов без опоры на лабораторные и инструментальные методы исследования.

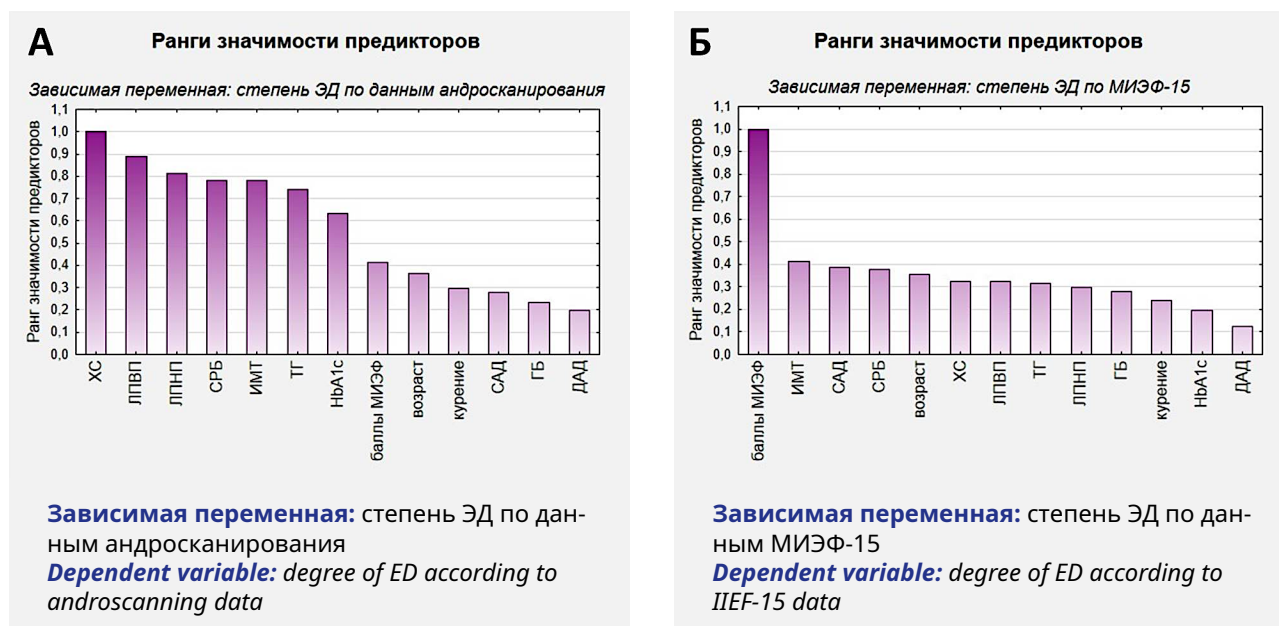


Рисунок 1. Значимость клинических характеристик выборки на выявление эректильной дисфункции (ЭД) по данным андросканирования (А) и данным МИЭФ-15 (Б)
Figure 1. The significance of the clinical characteristics of the sample for the detection of erectile dysfunction (ED) according to androscanning data (A) and IIEF-15 data (B)

В целях классификации пациентов по уровням ЭД на основании данных андросканирования в зависимости от значения исследуемых предикторов было получено дерево классификации с двумя ветвлениями и четырьмя терминальными вершинами (рис. 2). Условие ветвления корневой вершины (узел 0) — уровень общего холестерина. Отсюда следует, что при уровне холестерина $\leq 7,775$ ммоль/л (узел 1) 100% больных имеют 1 степень ЭД или нормальную эректильную функцию (86,7% и 13,3% соответственно). Условие ветвление узла 1 — уровень ЛПНП. Если уровень ЛПНП $\leq 2,865$ ммоль/л (узел 3) и общего холестерина $\leq 7,775$ ммоль/л, то 100% пациентов имеют нормальную эректильную функцию, в то время как при уровне ЛПНП $\geq 2,865$ ммоль/л (узел 4) — 1 степень ЭД. При уровне холестерина более 7,775 ммоль/л (узел 2) 100% больных страдают от ЭД 2 и 3 степеней (76% и 24% соответственно), в то время как при холестерине более 9 ммоль/л (узел 6) 100% больных имеют 3 степени ЭД, а при холестерине ≤ 9 ммоль/л (узел 5) — 2 степень ЭД. Ошибки классификации при прогнозировании степеней ЭД отсутствовали, что в данном случае констатирует хорошую значимость математического прогноза.

На следующем этапе исследования построены деревья классификации для степени ЭД, по данным опросника МИЭФ-15, с двумя ветвлениями и тремя терминальными вершинами (рис. 3). Единственное условие всех полученных ветвлений — количество баллов МИЭФ-15. Точность данной оценки составила 100% для всех степеней ЭД, что в данном случае констатирует хорошую значимость математического прогноза, однако делает данную оценку полностью зависимой от субъективных ощущений пациентов без опоры на лабораторные и инструментальные методы исследования.

Обсуждение

ЭД является распространённой проблемой и угрозой демографической ситуации как в Российской Федерации, так и во всем мире. Риск возникновения ЭД с возрастом повышается, что было подтверждено в ходе Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин, в котором ЭД была выявлена примерно у 50% пациентов в возрасте 50 лет, 60% — в возрасте 60 лет и 70% — в возрасте 70 лет [11]. Таким образом, общепринятым фактором риска развития эректильной дисфункции является возраст мужского населения, что было подтверждено результатами как оте-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Степень ЭД по данным андросканирования Degree of ED according to androscanning data

- 0-нет ЭД
- 1-1 степень ЭД
- 2-2 степень ЭД
- 3-3 степень ЭД

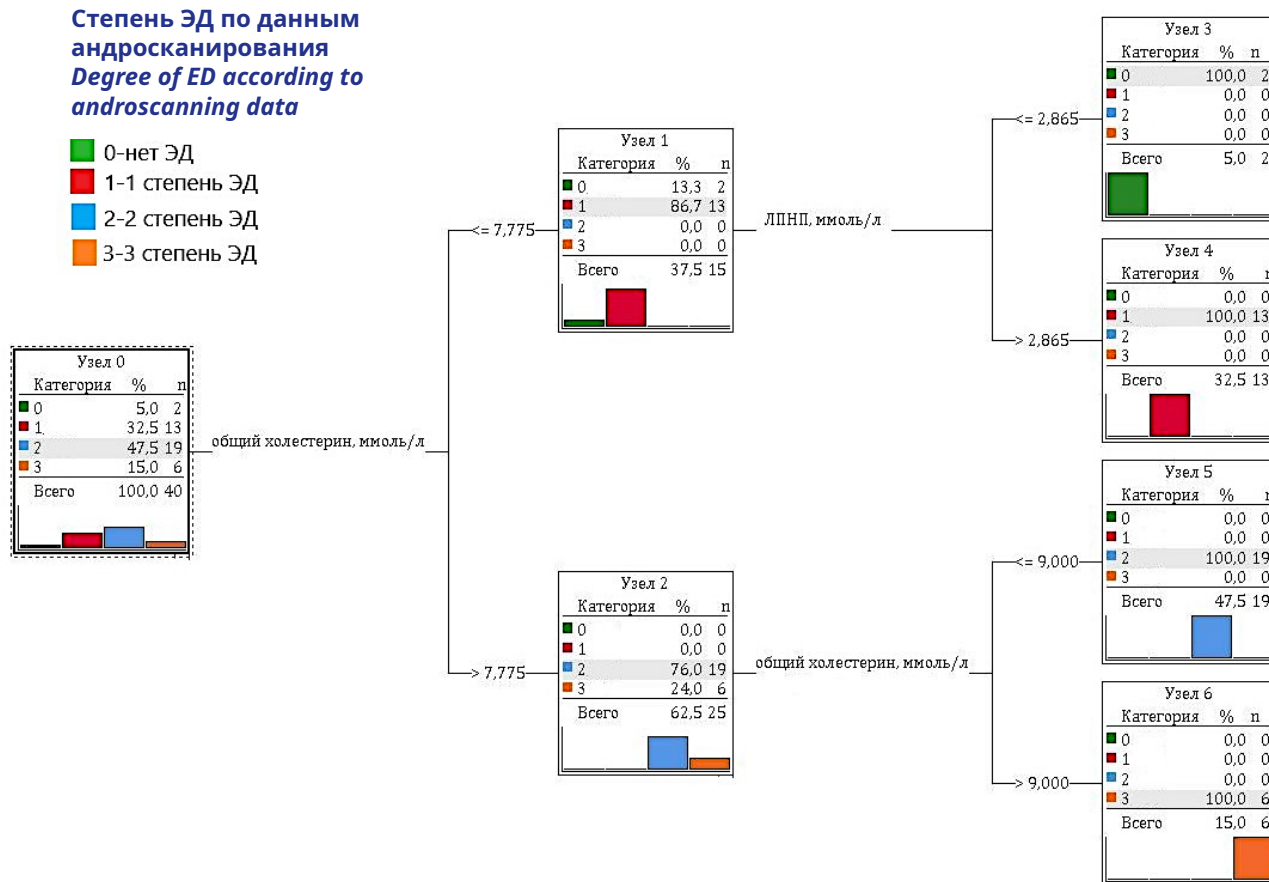


Рисунок 2. Дерево классификации прогнозирования степени эректильной дисфункции (ЭД) на основе данных андросканирования по клиническим характеристикам

Figure 2. Predictive dendrogram of the degree of erectile dysfunction (ED) based on androscanning data by clinical characteristics

Степень ЭД по данным МИЭФ-15 Degree of ED according to IIEF-15 data

- 1-1 степень ЭД
- 2-2 степень ЭД
- 3-3 степень ЭД

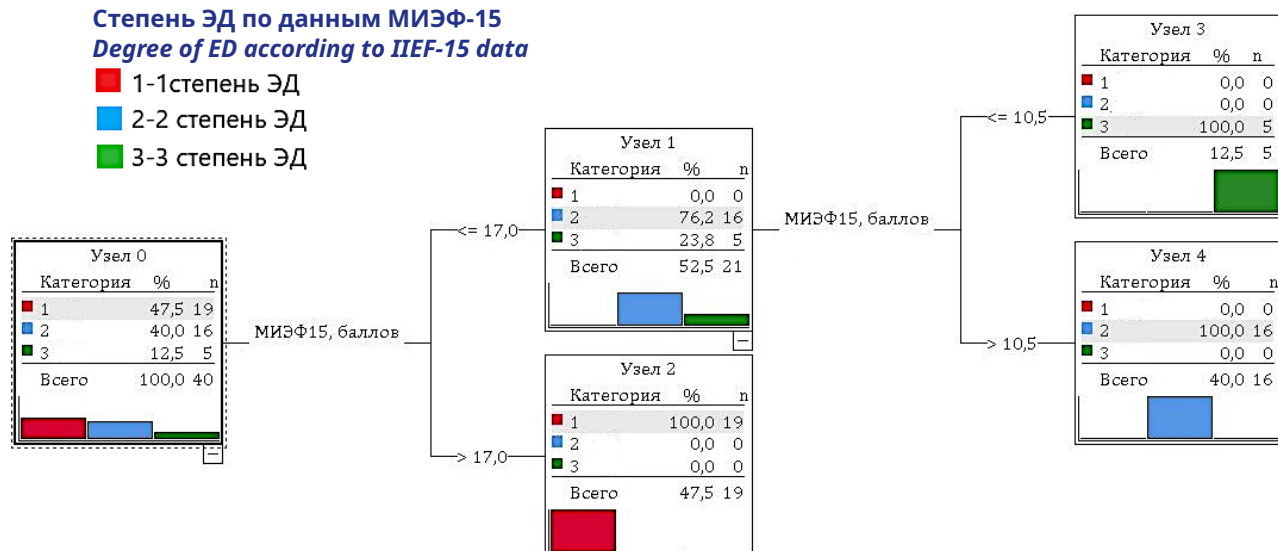


Рисунок 3. Дерево классификации прогнозирования степени эректильной дисфункции (ЭД) на основе опросника МИЭФ-15 по клиническим характеристикам

Figure 3. Predictive dendrogram of the degree of erectile dysfunction (ED) based on the IIEF-15 data according by clinical characteristics

чественных, так и зарубежных коллег. По данным работы F. Iacono et al. (2012), ЭД, оценённая путём измерения ночных пенильных тумесценций с использованием RigiScan-теста, была более распространена среди мужчин в возрасте 65 лет и старше. Установлено, что риск развития ЭД для мужчин указанной возрастной группы в 7,5 раз выше (ДИ = 5,1 – 9,9), чем для пациентов младше 65 лет, что связывали с развитием кавернозного фиброза за счёт чрезмерного отложения жировой ткани на фоне метаболических нарушений (в том числе повышенного уровня мочевой кислоты) [12], курения, сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Похожие данные были получены отечественными коллегами при оценке эректильной функции с помощью опросника МИЭФ-15. Показано, что тяжесть эректильной функции положительно коррелировала с возрастом опрошенных пациентов. Так для мужчин до 50 лет тяжёлая степень ЭД встречается реже чем в 3% случаев, в то время как в возрастной группе 71 – 80 лет — в 56,5% случаев. Параллельно с увеличением тяжёлых нарушений эректильной функции с возрастом была отмечена тенденция уменьшения доли пациентов с лёгкими формами ЭД [14]. Результаты настоящего исследования объединяют полученные отечественными и зарубежными коллегами данные. Выраженность эректильных нарушений, оценённых как с помощью МИЭФ-15, так и с использованием аппарата «Андроскан-МИТ», зависит от возраста пациентов. Среди пациентов старшего возраста тяжёлые формы ЭД как по объективным, так и по субъективным данным распространены чаще, чем среди пациентов более молодого возраста.

Результаты опросника МИЭФ-15 не всегда согласуются с результатами объективной оценки эректильной функции [15]. По данным Z. Tokatli et al. (2006), на основании результатов опросника МИЭФ-15 87% пациентов (78 пациентов) имели ЭД, однако 55 из них при измерении ночных пенильных тумесценций имели нормальную эректильную функцию. Принимая оценку ЭД с помощью аппарата RigiScan, за золотой стандарт диагностики и метод контроля ЭД исследователями было установлено, что чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительных и отрицательных результатов составили 100%,

17,9%, 29,4% и 100% соответственно [16]. Это указывает на отсутствие тенденции завышать субъективную оценку эректильной функции, что было отмечено также в работе A. Melman et al. (2006) [17] и подтверждено в настоящем исследовании, согласно которому все опрошенные пациенты имели ЭД разной степени тяжести, в то время как при андросканировании у 2 пациентов (5%) нарушений эрекции обнаружено не было.

Доказано, что гиперлипидемия является одним из наиболее значимых факторов риска ЭД и сердечно-сосудистых заболеваний. По данным E.A. Saltzman et al. (2004), коррекция уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов на фоне гиполипидемической терапии аторвастатином сопряжена с улучшением показателей ригидности полового члена во время ночных пенильных тумесценций, измеренных с использованием аппарата RigiScan. При этом повышенный уровень липидов сопряжён с более тяжёлым течением ЭД [18]. Похожие результаты были получены в работе A.A. El-Sisi et al. (2013). Назначение аторвастатина приводило к значительному улучшению эректильной функции, оценённой как по результатам опросника МИЭФ-15 (увеличение баллов МИЭФ-15 на 53,1%), так и путём измерения ночных пенильных тумесценций (увеличение количества эрекций с достаточной ригидностью головки полового члена и основания на 16,6% и 17,2% соответственно). Помимо этого, в изучаемой группе синхронно с улучшением эрекции наблюдалось снижение С-реактивного белка на 57,9%, а также увеличение концентрации основного вазодилатора кавернозных сосудов, оксида азота, что говорит об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне проводимой терапии [19]. Полученные зарубежными коллегами данные были подтверждены в настоящем исследовании, проведённом с использованием аппаратного комплекса «Андроскан-МИТ». Гиперлипидемические нарушения, связанные в первую очередь с повышенным уровнем ЛПНП, триглицеридов, холестерина ассоциированы с нарушением эректильной функции, причём более выраженные метаболические расстройства сопряжены с более тяжёлым нарушением эректильной функции, оценённой как субъективными, так и объективными методами. Аналогичная тенденция была показана

и для уровня С-реактивного белка, который, несмотря на нормальные значения во всех исследуемых группах, стремился к верхней границе нормы с увеличением степени ЭД, по данным МИЭФ-15 и андросканирования.

ЛПВП, в отличие от холестерина и ЛПНП, оказывают протективный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы. Аналогичная взаимосвязь была установлена для ЛПВП и эректильной функции. Повышенный уровень ЛПВП по данным Z.-H. Xu et al. (2021) был сопряжён с высокой ригидностью головки и основания полового члена во время мониторинга ночных пенильных тумесценций аппаратом RigiScan [20]. Положительная взаимосвязь между баллами МИЭФ-15 и уровнем ЛПВП была продемонстрирована в исследовании M. Molina-Vega et al. (2020), что ещё раз указывает на благоприятное влияние ЛПВП на эректильную функцию [21]. В настоящем исследовании уровень ЛПВП был ассоциирован с выраженностью эректильных нарушений, выявленных как по результатам опросника МИЭФ-15, так и по результатам андросканирования, что также согласуется с полученными зарубежными коллегами данными. Помимо этого, при оценке ранга значимости предикторов уровень ЛПВП был признан одним из наиболее значимых маркёров ЭД, выявленной с помощью измерения ночных пенильных тумесценций, в то время как для субъективной оценки эректильной функции наиболее значимым предиктором являлись только баллы опросника МИЭФ-15.

Для пациентов с гиперлипидемическими нарушениями, как правило, характерно гиперстеническое телосложение с чрезмерным отложением подкожной жировой клетчаткой, что в свою очередь, подобно гиперлипидемии, влияет на ухудшение эректильной функции, а также ведёт к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Так, по данным работы G. Corona et al. (2011), повышенный ИМТ ассоциирован с прогрессивным снижением качества ночных пенильных тумесценций, измеренных с использованием аппаратного комплекса RigiScan [22]. По данным похожего исследования D.P. Andersson et al. (2015), ИМТ имел значимую отрицательную корреляционную взаимосвязь с числом ночных эрекций, их длительностью, ригидностью

головки и основания, оценённых с помощью RigiScan теста [23]. Среди пациентов с повышенным ИМТ ЭД, выявленная с помощью опросника МИЭФ-15, по результатам китайского исследования Y. Lu et al. (2021) встречается в 1,2 раза чаще, чем среди пациентов с нормальным весом [24]. Аналогичные результаты были получены для российской популяции пациентов, опрошенных на предмет эректильных нарушений в рамках исследования I.A. Korneyev et al. (2016). Для пациентов с ИМТ более 25 кг/м² риск развития ЭД в 1,21 раз выше, чем для пациентов с более низкой массой тела. Степень ЭД положительно коррелировала с ИМТ опрошенных пациентов [14]. По результатам нашей работы все обследуемые пациенты с ЭД страдали ожирением, причём выраженность ожирения росла пропорционально увеличению тяжести эректильных нарушений как при их субъективной, так и объективной оценке, что согласуется с данными мировой литературы.

Установлено, что сопутствующие заболевания, вызванные или вызывающие нарушения эндотелиальной функции также связаны с нарушениями эрекции и выраженностью данных нарушений. Уже в 1999 году в исследовании C.G. McMahon и K. Touma было показано, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ГБ, ишемическая болезнь сердца в 5 раз чаще имеют эректильные нарушения, выявленные при мониторинге ночных пенильных тумесценций [25]. Похожие результаты были получены и позднее. Так, согласно результатам исследования отечественных коллег под руководством I.A. Korneyev (2016) было обнаружено, что тяжесть ЭД, по данным субъективной оценки эректильной функции с помощью опросника МИЭФ-15, была ассоциирована с наличием сахарного диабета и артериальной гипертензии. При этом у пациентов с СД нарушения эрекции встречались в 4,71 раз чаще, чем среди мужчин без нарушений гликемического профиля, в то время как риск развития ЭД при наличии ГБ увеличивался в 4,38 раз [14]. Пациенты с СД и повышенным уровнем HbA1c по результатам RigiScan теста также имеют более низкие показатели, аналогично результатам опросника МИЭФ-15. В исследовании D.P. Andersson et al. (2016) установлено, что число ночных эрекций, длительность эрек-

ций, ригидность головки и основания у пациентов с СД значительно ниже по сравнению с контрольной группой пациентов с ЭД без метаболических нарушений [23]. Имеющиеся литературные данные полностью согласуются с результатами настоящего исследования. Так, пропорционально увеличению тяжести ЭД, выявленной как субъективными, так и объективными методами, увеличивается уровень гликированного гемоглобина. Наличие ГБ чаще было ассоциировано со средними формами ЭД. Тяжелые и легкие нарушения эрекции были равномерно распределены в изучаемой выборке, что может связано с небольшим объемом выборки, а также с амбулаторным характером обследования пациентов, что не даёт полной картины о выраженности подъёмов артериального давления в течение дня.

При сравнении эректильной функции курящих и некурящих пациентов с использованием RigiScan теста в исследовании S. Elhanbly et al. (2004) было установлено, что, несмотря на более молодой возраст курящих пациентов, показатели измерения ночных пенильных тумесценций, таких как ригидность и объём головки и основания во время эрекции, оказались нарушены в большей степени чем у некурящих пациентов более старшего возраста, что подтверждало органическую природу ЭД на фоне табакокурения [26]. Похожие данные были впервые получены в 1992 году M. Hirshkowitz et al. Было показано, что длительность ночных пенильных тумесценций с достаточной ригидностью полового члена отрицательно коррелирована с количеством выкуренных в день сигарет. У пациентов, выкуривающих более 40 сигарет в сутки, длительность эрекции, как правило, минимальная [27]. Среди пациентов с ЭД, выявленной по результатам опросника МИЭФ-15, курение встречается значительно чаще, чем среди пациентов без ЭД (38% и 22,8% соответственно) [24]. Помимо этого, возникающие нарушения до определённого момента носят обратимый характер. Так, после отказа от курения у пациентов всех возрастных групп было отмечено увеличение баллов МИЭФ-15, за исключением пациентов с индексом пачка-лет более 101, что говорит о необратимости нарушений кавернозной ткани при длительном воздействии табачного дыма на организм [28].

В настоящем исследовании для курящих пациентов была характерна ЭД средней и тяжёлой степени, в то время как лёгкие нарушения эректильной функции встречались значительно реже, что согласуется с имеющимися литературными данными. Преобладание ЭД 2 степени среди курящих пациентов как по данным МИЭФ-15, так и по данным андросканирования, может быть связано с небольшой длительностью курения, что не успевало приводить к необратимым тяжёлым нарушениям эрекции, однако подобный анализ в рамках данного исследования не проводился.

В рамках проведённого исследования была впервые оценена функция предикторов ЭД, выявленной как с помощью опросника МИЭФ-15, так и с помощью аппарата «Андроскан —МИТ». Установлено, что для объективной оценки наличия ЭД и её тяжести основную роль играют параметры благополучия сердечно-сосудистой системы, такие как уровень ХС, ЛПВП, ЛПНП, С-реактивного белка, триглицеридов, ИМТ, уровень HbA1c, причём наибольшую предиктивную функцию выполняют показатели липидного обмена. Похожие исследования были проведены и ранее [23], однако факторы, влияющие на эректильную функцию, были поставлены в один ряд, не показывая превосходство какого-либо одного предиктора над другими. Для ЭД, выставленной с помощью опросника МИЭФ-15 ключевым предиктором было признано только значение баллов опросника без опоры на клинические и лабораторные данные. Таким образом, при диагностировании ЭД на основании субъективных данных не всегда понятно, какие нарушения необходимо корректировать, в то время как ЭД, выявленная при регистрации ночных пенильных тумесценций, требует тщательной оценки состояния сердечно-сосудистой системы с первичной коррекцией именно липидного профиля, играющего наиболее значимую роль в возникновении органической формы ЭД.

Вышеописанные факторы риска приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, которая, как известно, является основным этиологическим фактором как сердечно-сосудистых заболеваний, так и нарушений эректильной функции [1]. Нарушения вазодилатирующей способности эндотелия под действием экзо- и эндо-

генных факторов приводит к первичному системному поражению сосудов мелкого калибра с последующим поражением крупных артерий, что легло в основу так называемой теории диаметра артерий или теории Montorsi [3]. Таким образом, при развитии ЭД, регистрируемой с использованием аппаратного комплекса «Андроскан-МИТ», необходимо обратить внимание на состояние сердечно-сосудистой системы, понимая, что обратимые измерения начались и в коронарных сосудах. И наоборот, при выявлении гиперлипидемических нарушений на основе построенных деревьев классификаций можно судить о выраженности эректильных нарушений и уже до получения данных андросканирования прогнозировать ту или иную степень ЭД.

Основным ограничением данной работы является объем выборки, не позволяющий использовать все возможности дискриминативного анализа и достоверно оценить построенные деревья классификации, однако предложенный метод является своеобразной предпосылкой для создания объектив-

ных критериев классификации степеней ЭД на основании данных андросканирования с учетом соматического статуса.

Заключение

Тяжесть ЭД сосудистого генеза, оцененная с помощью объективных и субъективных методов диагностики, зависит от возраста, выраженности нарушений липидного и углеводного обменов, курения, а также от наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее значимым предиктором выявления ЭД с помощью андросканирования является дислипидемия, на основании тяжести которой можно судить о выраженности эректильных нарушений. Субъективная оценка тяжести ЭД с помощью опросника МИЭФ-15 не опирается на клинические данные и соматический статус пациента, что не позволяет достоверно судить о выраженности сосудистых нарушений по одному опроснику. Лишь комплексный подход к диагностике ЭД, способен оценить истинные причины нарушения и разработать тактику дальнейшего лечения.

Литература

1. Камалов А.А., Мацкеплишвили С.Т., Чалый М.Е., Охоботов Д.А., Сорокин Н.И., Стригунов А.А., Нестерова О.Ю., Афанасьевская Е.В., Тивтикян А.С. Эректильная дисфункция сосудистого генеза: комплексный подход к диагностике. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(1):68-76. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-68-76.
2. Yannas D, Frizza F, Vignozzi L, Corona G, Maggi M, Rastrelli G. Erectile Dysfunction Is a Hallmark of Cardiovascular Disease: Unavoidable Matter of Fact or Opportunity to Improve Men's Health? *J Clin Med*. 2021;10(10):2221. DOI: 10.3390/jcm10102221.
3. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur Urol*. 2003;44(3):352-4. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00307-5.
4. Baumhäkel M, Böhm M. Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high-risk patients. *Int J Clin Pract*. 2007;61(3):361-6. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01274.x.
5. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K, Alla F, Alvis-Guzman N, Amrock S, Ansari H, Ärnlöv J, Asayesh H, Atey TM, Avila-Burgos L, Awasthi A, Banerjee A, Barac A, Barnighausen T, Barregard L, Bedi N, Belay Ketema E, Bennett D, Berhe G, Bhutta Z, Bitew S, Carapetis J, Carrero JJ, Malta DC, Castañeda-Orjuela CA, Castillo-Rivas J,

References

1. Kamalov A.A., Matskeplishvili S.T., Chaliy M.E., Okhobotov D.A., Sorokin N.I., Strigunov A.A., Nesterova O.Yu., Afanasevskaya E.V., Tivtikyan A.S. Vascular erectile dysfunction: a comprehensive approach to diagnosis. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(1):68-76. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-68-76.
2. Yannas D, Frizza F, Vignozzi L, Corona G, Maggi M, Rastrelli G. Erectile Dysfunction Is a Hallmark of Cardiovascular Disease: Unavoidable Matter of Fact or Opportunity to Improve Men's Health? *J Clin Med*. 2021;10(10):2221. DOI: 10.3390/jcm10102221.
3. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur Urol*. 2003;44(3):352-4. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00307-5.
4. Baumhäkel M, Böhm M. Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high-risk patients. *Int J Clin Pract*. 2007;61(3):361-6. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01274.x.
5. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K, Alla F, Alvis-Guzman N, Amrock S, Ansari H, Ärnlöv J, Asayesh H, Atey TM, Avila-Burgos L, Awasthi A, Banerjee A, Barac A, Barnighausen T, Barregard L, Bedi N, Belay Ketema E, Bennett D, Berhe G, Bhutta Z, Bitew S, Carapetis J, Carrero JJ, Malta DC, Castañeda-Orjuela CA, Castillo-Rivas J,

5. Catalá-López F, Choi JY, Christensen H, Cirillo M, Cooper L Jr, Criqui M, Cundiff D, Damasceno A, Dandona L, Dandona R, Davletov K, Dharmaratne S, Dorairaj P, Dubey M, Ehrenkranz R, El Sayed Zaki M, Faraon EJA, Esteghamati A, Farid T, Farvid M, Feigin V, Ding EL, Fowkes G, Gebrehiwot T, Gillum R, Gold A, Gona P, Gupta R, Habtewold TD, Hafezi-Nejad N, Hailu T, Hailu GB, Hankey G, Hassen HY, Abate KH, Havmoeller R, Hay SI, Horino M, Hotez PJ, Jacobsen K, James S, Javanbakht M, Jeemon P, John D, Jonas J, Kalkonde Y, Karimkhani C, Kasaeian A, Khader Y, Khan A, Khang YH, Khera S, Khoja AT, Khubchandani J, Kim D, Kolte D, Kosen S, Krohn KJ, Kumar GA, Kwan GF, Lal DK, Larsson A, Linn S, Lopez A, Lotufo PA, El Razek HMA, Malekzadeh R, Mazidi M, Meier T, Meles KG, Mensah G, Meretoja A, Mezgebe H, Miller T, Mirakhorimov E, Mohammed S, Moran AE, Musa KI, Narula J, Neal B, Ngalesoni F, Nguyen G, Obermeyer CM, Owolabi M, Patton G, Pedro J, Qato D, Qorbani M, Rahimi K, Rai RK, Rawaf S, Ribeiro A, Safiri S, Salomon JA, Santos I, Santric Milicevic M, Sartorius B, Schutte A, Sepanlou S, Shaikh MA, Shin MJ, Shishehbor M, Shore H, Silva DAS, Sobngwi E, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadele Atnafu N, Tesfay F, Thakur JS, Thrift A, Topor-Madry R, Truelsen T, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman O, Vasankari T, Vlassov V, Vollset SE, Wakayo T, Watkins D, Weintraub R, Werdecker A, Westerman R, Wysong CS, Wolfe C, Workicho A, Xu G, Yano Y, Yip P, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Vos T, Naghavi M, Murray C. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
6. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., АльШукри С.Х., Еркович А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Журавлев В.Н., Берников А.Н. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *PMJ*. 2012;20(3):112-115. eLIBRARY ID: 17826950.
7. van Kollenburg RAA, de Bruin DM, Wijkstra H. Validation of the Electronic Version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5 and IIEF-15): A Crossover Study. *J Med Internet Res*. 2019;21(7):e13490. DOI: 10.2196/13490.
8. Wang ZY, Song LJ. [Application of nocturnal penile tumescence test in the diagnosis of erectile dysfunction]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2019;25(5):356-359. (In Chinese). PMID: 32216219.
9. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenland K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK, Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CW, Rosamond WD; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
10. Чалый М.Е., Охоботов Д.А., Сорокин Н.И., Кадрев А.В., Дячук Л.И., Стригунов А.А., Нестерова О.Ю., Михальченко А.В., Камалов А.А. Нормативные показатели мониторинга ночных пенильных тумесценций: систематический обзор и разработка алгоритма. *Урология*. 2021;(6):110-117. DOI: 10.18565/urology.2021.6.00-00.
11. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med*. 2000;30(4):328-38. DOI: 10.1006/pmed.2000.0643.
5. Catalá-López F, Choi JY, Christensen H, Cirillo M, Cooper L Jr, Criqui M, Cundiff D, Damasceno A, Dandona L, Dandona R, Davletov K, Dharmaratne S, Dorairaj P, Dubey M, Ehrenkranz R, El Sayed Zaki M, Faraon EJA, Esteghamati A, Farid T, Farvid M, Feigin V, Ding EL, Fowkes G, Gebrehiwot T, Gillum R, Gold A, Gona P, Gupta R, Habtewold TD, Hafezi-Nejad N, Hailu T, Hailu GB, Hankey G, Hassen HY, Abate KH, Havmoeller R, Hay SI, Horino M, Hotez PJ, Jacobsen K, James S, Javanbakht M, Jeemon P, John D, Jonas J, Kalkonde Y, Karimkhani C, Kasaeian A, Khader Y, Khan A, Khang YH, Khera S, Khoja AT, Khubchandani J, Kim D, Kolte D, Kosen S, Krohn KJ, Kumar GA, Kwan GF, Lal DK, Larsson A, Linn S, Lopez A, Lotufo PA, El Razek HMA, Malekzadeh R, Mazidi M, Meier T, Meles KG, Mensah G, Meretoja A, Mezgebe H, Miller T, Mirakhorimov E, Mohammed S, Moran AE, Musa KI, Narula J, Neal B, Ngalesoni F, Nguyen G, Obermeyer CM, Owolabi M, Patton G, Pedro J, Qato D, Qorbani M, Rahimi K, Rai RK, Rawaf S, Ribeiro A, Safiri S, Salomon JA, Santos I, Santric Milicevic M, Sartorius B, Schutte A, Sepanlou S, Shaikh MA, Shin MJ, Shishehbor M, Shore H, Silva DAS, Sobngwi E, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadele Atnafu N, Tesfay F, Thakur JS, Thrift A, Topor-Madry R, Truelsen T, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman O, Vasankari T, Vlassov V, Vollset SE, Wakayo T, Watkins D, Weintraub R, Werdecker A, Westerman R, Wysong CS, Wolfe C, Workicho A, Xu G, Yano Y, Yip P, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Vos T, Naghavi M, Murray C. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
6. Pushkar D.U., Kamalov A.A., Al-Shukri S.H., Erkovich A.A., Kogan M.I., Pavlov V.N., Zhuravlev V.N., Bernikov A.N. Epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *RMJ*. 2012;20(3):112-115. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17826950.
7. van Kollenburg RAA, de Bruin DM, Wijkstra H. Validation of the Electronic Version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5 and IIEF-15): A Crossover Study. *J Med Internet Res*. 2019;21(7):e13490. DOI: 10.2196/13490.
8. Wang ZY, Song LJ. [Application of nocturnal penile tumescence test in the diagnosis of erectile dysfunction]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2019;25(5):356-359. (In Chinese). PMID: 32216219.
9. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenland K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK, Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CW, Rosamond WD; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
10. Chaliy M.E., Okhobotov D.A., Sorokin N.I., Kadrev A.V., Dyachuk L.I., Strigunov A.A., Nesterova O.YU., Mikhailchenko A.V., Kamalov A.A. Normative parameters for monitoring of nocturnal penile tumescences: a systematic review and algorithm development. *Urologia*. 2021;(6):110-117. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2021.6.110-117.
11. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med*. 2000;30(4):328-38. DOI: 10.1006/pmed.2000.0643.

12. Salavati A, Mehrsai A, Allameh F, Alizadeh F, Namdari F, Hosseini M, Salimi E, Heidari F, Pourmand G. Is Serum Uric Acid Level Correlated with Erectile Dysfunction in Coronary Artery Disease Patients? *Acta Med Iran*. 2016;54(3):173-5. PMID: 27107521.
13. Iacono F, Prezioso D, Ruffo A, Illiano E, Romis L, Di Lauro G, Romeo G, Amato B. Testosterone deficiency causes penile fibrosis and organic erectile dysfunction in aging men. Evaluating association among Age, TDS and ED. *BMC surgery*. 2012;12 Suppl 1(Suppl 1):S24. DOI: 10.1186/1471-2482-12-S1-S24.
14. Korneyev IA, Alexeeva TA, Al-Shukri SH, Bernikov AN, Erkovich AA, Kamalov AA, Kogan MI, Pavlov VN, Zhuravlev VN, Pushkar DY. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in Russian Federation men: analysis from a national population-based multicenter study. *Int J Impot Res*. 2016;28(2):74-9. DOI: 10.1038/ijir.2016.8.
15. Yang CC, Porter MP, Penson DF. Comparison of the International Index of Erectile Function erectile domain scores and nocturnal penile tumescence and rigidity measurements: does one predict the other? *BJU Int*. 2006;98(1):105-9; discussion 109. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06246.x.
16. Tokatli Z, Akand M, Yaman O, Gulpinar O, Anafarta K. Comparison of international index of erectile function with nocturnal penile tumescence and rigidity testing in evaluation of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2006;18(2):186-9. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901390.
17. Melman A, Fogarty J, Hafron J. Can self-administered questionnaires supplant objective testing of erectile function? A comparison between the International Index Of Erectile Function and objective studies. *Int J Impot Res*. 2006;(18):126-129. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901361.
18. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol*. 2004;172(1):255-8. DOI: 10.1097/01.ju.0000132368.10458.66.
19. El-Sisi AA, Hegazy SK, Salem KA, AbdElkawy KS. Atorvastatin improves erectile dysfunction in patients initially irresponsive to Sildenafil by the activation of endothelial nitric oxide synthase. *Int J Impot Res*. 2013;25(4):143-8. DOI: 10.1038/ijir.2012.46.
20. Xu ZH, Xu HX, Jiang S, Xu QF, Ding K, Zhang DX, Guan Y, Zhao ST. Effect of high-density lipoprotein on penile erection: A cross-sectional study. *Andrologia*. 2021;53(5):e13979. DOI: 10.1111/and.13979.
21. Molina-Vega M, Asenjo-Plaza M, Banderas-Donaire MJ, Hernández-Ollero MD, Rodríguez-Moreno S, Álvarez-Millán JJ, Cabezas-Sánchez P, Cardona-Díaz F, Alcaide-Torres J, Garrido-Sánchez L, Castellano-Castillo D, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in young nondiabetic obese men: results from a regional study. *Asian J Androl*. 2020;22(4):372-378. DOI: 10.4103/aja.aja_106_19.
22. Corona G, Rastrelli G, Balercia G, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Perceived reduced sleep-related erections in subjects with erectile dysfunction: psychological correlates. *J Sex Med*. 2011;8(6):1780-8. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02241.x.
12. Salavati A, Mehrsai A, Allameh F, Alizadeh F, Namdari F, Hosseini M, Salimi E, Heidari F, Pourmand G. Is Serum Uric Acid Level Correlated with Erectile Dysfunction in Coronary Artery Disease Patients? *Acta Med Iran*. 2016;54(3):173-5. PMID: 27107521.
13. Iacono F, Prezioso D, Ruffo A, Illiano E, Romis L, Di Lauro G, Romeo G, Amato B. Testosterone deficiency causes penile fibrosis and organic erectile dysfunction in aging men. Evaluating association among Age, TDS and ED. *BMC surgery*. 2012;12 Suppl 1(Suppl 1):S24. DOI: 10.1186/1471-2482-12-S1-S24.
14. Korneyev IA, Alexeeva TA, Al-Shukri SH, Bernikov AN, Erkovich AA, Kamalov AA, Kogan MI, Pavlov VN, Zhuravlev VN, Pushkar DY. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in Russian Federation men: analysis from a national population-based multicenter study. *Int J Impot Res*. 2016;28(2):74-9. DOI: 10.1038/ijir.2016.8.
15. Yang CC, Porter MP, Penson DF. Comparison of the International Index of Erectile Function erectile domain scores and nocturnal penile tumescence and rigidity measurements: does one predict the other? *BJU Int*. 2006;98(1):105-9; discussion 109. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06246.x.
16. Tokatli Z, Akand M, Yaman O, Gulpinar O, Anafarta K. Comparison of international index of erectile function with nocturnal penile tumescence and rigidity testing in evaluation of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2006;18(2):186-9. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901390.
17. Melman A, Fogarty J, Hafron J. Can self-administered questionnaires supplant objective testing of erectile function? A comparison between the International Index Of Erectile Function and objective studies. *Int J Impot Res*. 2006;(18):126-129. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901361.
18. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol*. 2004;172(1):255-8. DOI: 10.1097/01.ju.0000132368.10458.66.
19. El-Sisi AA, Hegazy SK, Salem KA, AbdElkawy KS. Atorvastatin improves erectile dysfunction in patients initially irresponsive to Sildenafil by the activation of endothelial nitric oxide synthase. *Int J Impot Res*. 2013;25(4):143-8. DOI: 10.1038/ijir.2012.46.
20. Xu ZH, Xu HX, Jiang S, Xu QF, Ding K, Zhang DX, Guan Y, Zhao ST. Effect of high-density lipoprotein on penile erection: A cross-sectional study. *Andrologia*. 2021;53(5):e13979. DOI: 10.1111/and.13979.
21. Molina-Vega M, Asenjo-Plaza M, Banderas-Donaire MJ, Hernández-Ollero MD, Rodríguez-Moreno S, Álvarez-Millán JJ, Cabezas-Sánchez P, Cardona-Díaz F, Alcaide-Torres J, Garrido-Sánchez L, Castellano-Castillo D, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in young nondiabetic obese men: results from a regional study. *Asian J Androl*. 2020;22(4):372-378. DOI: 10.4103/aja.aja_106_19.
22. Corona G, Rastrelli G, Balercia G, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Perceived reduced sleep-related erections in subjects with erectile dysfunction: psychological correlates. *J Sex Med*. 2011;8(6):1780-8. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02241.x.

23. Andersson DP, Ekström U, Lehtihet M. Rigiscan Evaluation of Men with Diabetes Mellitus and Erectile Dysfunction and Correlation with Diabetes Duration, Age, BMI, Lipids and HbA1c. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133121. DOI: 10.1371/journal.pone.0133121.
24. Lu Y, Kang J, Li Z, Wang X, Liu K, Zhou K, Wang W, Shen C. The association between plant-based diet and erectile dysfunction in Chinese men. *Basic Clin Androl*. 2021;31(1):11. DOI: 10.1186/s12610-021-00129-5.
25. McMahon CG, Touma K. Predictive value of patient history and correlation of nocturnal penile tumescence, colour duplex Doppler ultrasonography and dynamic cavernosometry and cavernosography in the evaluation of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11(1):47-51. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900369.
26. Elhanbly S, Abdel-Gaber S, Fathy H, El-Bayoumi Y, Wald M, Niederberger CS. Erectile dysfunction in smokers: a penile dynamic and vascular study. *J Androl*. 2004;25(6):991-5. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb03172.x.
27. Hirshkowitz M, Karacan I, Howell JW, Arcasoy MO, Williams RL. Nocturnal penile tumescence in cigarette smokers with erectile dysfunction. *Urology*. 1992;39(2):101-7. DOI: 10.1016/0090-4295(92)90263-v.
28. Sahin MO, Sen V, Gunduz G, Ucer O. Effect of smoking cessation on sexual functions in men aged 30 to 60 years. *Int Braz J Urol*. 2020;46(4):642-648. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0541.
23. Andersson DP, Ekström U, Lehtihet M. Rigiscan Evaluation of Men with Diabetes Mellitus and Erectile Dysfunction and Correlation with Diabetes Duration, Age, BMI, Lipids and HbA1c. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133121. DOI: 10.1371/journal.pone.0133121.
24. Lu Y, Kang J, Li Z, Wang X, Liu K, Zhou K, Wang W, Shen C. The association between plant-based diet and erectile dysfunction in Chinese men. *Basic Clin Androl*. 2021;31(1):11. DOI: 10.1186/s12610-021-00129-5.
25. McMahon CG, Touma K. Predictive value of patient history and correlation of nocturnal penile tumescence, colour duplex Doppler ultrasonography and dynamic cavernosometry and cavernosography in the evaluation of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11(1):47-51. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900369.
26. Elhanbly S, Abdel-Gaber S, Fathy H, El-Bayoumi Y, Wald M, Niederberger CS. Erectile dysfunction in smokers: a penile dynamic and vascular study. *J Androl*. 2004;25(6):991-5. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb03172.x.
27. Hirshkowitz M, Karacan I, Howell JW, Arcasoy MO, Williams RL. Nocturnal penile tumescence in cigarette smokers with erectile dysfunction. *Urology*. 1992;39(2):101-7. DOI: 10.1016/0090-4295(92)90263-v.
28. Sahin MO, Sen V, Gunduz G, Ucer O. Effect of smoking cessation on sexual functions in men aged 30 to 60 years. *Int Braz J Urol*. 2020;46(4):642-648. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0541.

Сведения об авторах

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: armais.kamalov@rambler.ru

Симон Теймуразович Мацкеплишвили — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН; заместитель директора по научной работе медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>
e-mail: simonmats@yahoo.com

Михаил Евгеньевич Чалый — доктор медицинских наук, профессор; ведущий научный сотрудник медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1736-9085>
e-mail: chalyy@bk.ru

Андрей Алексеевич Стригунов — аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4518-634X>
e-mail: an-strigunov@yandex.ru

Information about the authors

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 Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>
e-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Simon T. Matskeplishvili — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences; Vice-Headmaster for Science, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>
e-mail: simonmats@yahoo.com

Michail E. Chaliy — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Leading Researcher, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>
e-mail: simonmats@yahoo.com

Andrey A. Strigunov — M.D.; Postgraduate student, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4518-634X>
e-mail: an-strigunov@yandex.ru

Дмитрий Александрович Охоботов — кандидат медицинских наук; доцент 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/0000-0002-6768-9004>

e-mail: 14072003@rambler.ru

Николай Иванович Сорокин — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, ведущий научный сотрудник отдела урологии и андрологии медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>

e-mail: nisorokin@mail.ru

Ольга Юрьевна Нестерова — ординатор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>

e-mail: oy.nesterova@gmail.com

Алексей Викторович Кадрев — кандидат медицинских наук; заведующий отделением ультразвуковой диагностики, научный сотрудник отдела урологии и андрологии медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-6375-8164>

e-mail: akadrev@yandex.ru

Лариса Ивановна Дячук — кандидат медицинских наук; заведующая отделением кардиологии медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0368-9408>

e-mail: cardio-heart@yandex.ru

Роман Кириллович Богачев — ординатор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7887-7932>

e-mail: roman28bogachev@gmail.com

Dmitry A. Ohobotov — M.D. Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof. (Docent), Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>

e-mail: 14072003@rambler.ru

Nikolay I. Sorokin — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Leading Researcher, Urology and Andrology Division, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>

e-mail: nisorokin@mail.ru

Olga Y. Nesterova — Resident, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>

e-mail: oy.nesterova@gmail.com

Alexey V. Kadrev — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Ultrasound Diagnostics Division; Researcher, Urology and Andrology Division, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Assist. Prof., Dept. of Ultrasound Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6375-8164>

e-mail: akadrev@yandex.ru

Larisa I. Dyachuk — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Cardiology Division, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0368-9408>

e-mail: cardio-heart@yandex.ru

Roman K. Bogachev — Resident, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7887-7932>

e-mail: roman28bogachev@gmail.com

УДК 616.613-003.7-089.879
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-32-41>



Альтернативный транспаренхимный доступ при контактной нефролитотрипсии

© Юрий Ю. Малинин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Аннотация

Введение. Актуальным вопросом современной эндоскопической хирургии мочекаменной болезни (МКБ) является разработка техники оптимального доступа (доступов) к камню. Считается, что перкутанный ход при контактной нефролитотрипсии (КЛТ) должен достигать чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) по кратчайшей траектории и проходить через сосочки малых чашечек, что в ряде случаев может быть труднодостижимо. При этом предполагается многодоступность, а также интервенционная каскадность. Отношение отделов ЧЛС и почечных сосудов в зоне хирургического интереса является индивидуальным.

Цель исследования. Обосновать возможность использования альтернативного транспаренхимного доступа при КЛТ с точки зрения сосудистого строения почки.

Материалы и методы. Проведён проспективный анализ лечения 41 пациента с МКБ, которым была выполнена КЛТ. До операции пациенты были рандомизированы в две группы, сравнимые по полу, возрасту, средним размерам конкрементов, формам МКБ. Группа 1 (исследуемая) — 20 (48,8%) пациентов, которым в связи с особенностями строения ЧЛС или топографии ободочной кишки КЛТ выполнялась через транспаренхимный доступ к нижелатеральным отделам лоханки или большой нижней почечной чашке. Группа 2 (контрольная) — 21 (51,2%) пациент, где КЛТ выполнялась стандартно. В момент создания доступа к ЧЛС всем пациентам проводилась доплероскопия почечных артерий с целью предупреждения повреждения сегментарных и междолевых сосудов почки.

Результаты. У 73,2% пациентов кровоснабжение в зоне стандартного доступа к ЧЛС идёт по заднесементарной артерии, не участвующей в питании нижней половины почки (1 тип кровоснабжения), а у 26,8% пациентов ветви задней сегментарной артерии пересекают проекцию нижних чашечек (2 тип кровоснабжения). В случаях невозможности выполнения стандартной пункции ЧЛС (пациенты первой группы) 1 тип кровоснабжения позволяет безопасно произвести альтернативный транспаренхимный доступ непосредственно на нижний бокал или лоханку через нижелатеральную дорсальную стенку. Оптимизация доступа снижает среднее время операции в 1,4 раза, среднее количество доступов — в 1,3 раза по отношению к группе сравнения.

Заключение. Ультразвуковое доплеровское сканирование позволяет визуализировать артериальные сосуды, значимые для создания безопасного транскутанного пункционного доступа к ЧЛС и создать доступ в бессосудистой зоне. У 73,2% пациентов выявлена область задней поверхности лоханки и нижнего бокала, к которым возможен анатомически обоснованный малотравматичный транспаренхимный доступ, позволяющий значительно расширить область доступных для прямой интервенции отделов ЧЛС. Создание транспаренхимного доступа к нижелатеральным отделам ЧЛС позволяет уменьшить общее количество доступов, что приводит к снижению времени операции, количества осложнений.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; контактная нефролитотрипсия; хирургический доступ; ультразвуковой контроль доступа

Аббревиатуры: мочекаменная болезнь (МКБ); контактная нефролитотрипсия (КЛТ); чашечно-лоханочная система (ЧЛС); цветное доплеровское картирование (ЦДК)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Исследование одобрено комиссией по вопросам биоэтики при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (Протокол 84/5-1 от 25 ноября 2021 года). Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, соответствующим положениями ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), полностью исключает ограничение интересов пациента и нанесения вреда его здоровью и соответствуют всем этическим требованиям.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Вклад автора: Юрий Ю. Малинин — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание текста статьи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Юрий Юрьевич Малинин; e-mail: jora2@list.ru

Поступила в редакцию: 31.01.2021. **Принята к публикации:** 09.03.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Малинин Ю.Ю. Альтернативный транспаренхимный доступ при контактной нефролитотрипсии. *Вестник урологии*. 2022;10(1):32-41. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-32-41.

Alternative trans-parenchymal access for percutaneous contact nephrolithotripsy

© Yury Yu. Malinin

Gorky Donetsk National Medical University
Donetsk Public Republic, 283003, Donetsk, 16 Ilyich Ave.

Abstract

Introduction. An actual issue of modern endoscopic surgery for urolithiasis is the development of techniques for optimal access to the stone. Percutaneous access during contact nephrolithotripsy (PCNL) is believed to reach the pyelocalyceal system (PCS) along the shortest trajectory and pass through the small calyces. It assumes multi-accessibility, as well as interventional cascading. Anatomically, the kidney is divided into five relatively independent segments in terms of blood supply. The thickness of the posterior one is only a quarter of the thickness of the kidney, which allows us to assume a significantly smaller number of vessels in this segment even outside the Zondek (Brödel) bloodless line.

Objective. To prove the possibility of using an optimized transparenchymal approach in PCNL based on the renal vascular structure.

Material and methods. A prospective analysis of the treatment of 41 patients with urolithiasis who had PCNL. Before surgery, patients were randomized by gender, age, average stone size, and urolithiasis forms. Subjects were divided into two groups. Group 1 (study) — 20 (48.8%) patients underwent PCNL through trans-parenchymal access to the inferior-lateral parts of the pelvis or the large lower renal calyx due to the ventral orientation of the lower small calyces. Group 2 (control) — 21 (51.2%) patients underwent standard PCNL. The creation of access to PCS was provided simultaneously with Doppler ultrasound of the renal vessels to prevent damage to the segmental and interlobular vessels of the kidney.

Results. In 73.2% of patients, the blood supply in the region of standard access to the PCS goes through the posterior segmental artery, which does not supply blood to the lower half of the kidney (type 1 blood supply). In 26.8% of patients, branches of the posterior segmental artery cross the projection of the inferior calyces (type 2 blood supply). In cases where it is impossible to perform a standard puncture of the PCL (patients of the first group), type 1 blood supply allows you to safely make an alternative trans-parenchymal access directly to the lower calyx or pelvis through the inferior-lateral dorsal wall. The optimization of the access decreases the average operation time by 1.4 times and the average number of accesses by 1.3 times.

Conclusion. Doppler ultrasound scanning allows to visualize of arterial vessels, which helps to provide safe transcutaneous puncture access to PCS. In 73.2% of patients, the region of the posterior surface of the pelvis and the lower calyx was identified with the possibility of an anatomically justified low-traumatic trans-parenchymal access. It significantly expands the area of the parts of the PCS accessible for direct intervention. The creation of a transparenchymal access to the lower lateral parts of the renal pelvis allows reducing the total number of accesses to the PCS, which reduces the operation time and the number of complications.

Keywords: urolithiasis; percutaneous nephrolithotripsy; surgical access; ultrasonic guidance

Abbreviations: percutaneous nephrolithotripsy (PCNL); pelvicalyceal system (PCS); color Doppler mapping (CDC)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Ethical approval. The study was approved by the Commission on Bioethics at the Gorky Donetsk National Medical University (Protocol 84/5-1 dated 25 November 2021). The study was carried out in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki adopted by the General Assembly of the World Medical Association (1997 – 2000), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the relevant provisions of WHO, the International Council of Medical Scientific Societies, the International Code of Medical Ethics (1983), completely eliminates the restriction of the patient's interests and harm to his health and meets all ethical requirements.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Author's contribution: Yu. Yu. Malinin — study concept and design; data acquisition; data statistical processing; drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Yury Yuryevich Malinin; e-mail: jora2@list.ru

Received: 01/31/2021. **Accepted:** 03/09/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Malinin Yu.Yu. Alternative trans-parenchymal access for percutaneous contact nephrolithotripsy. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):32-41. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-32-41.

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) — одно из наиболее частых урологических заболеваний. Заболеваемость МКБ растет и достигает 7 – 20% [1, 2, 3].

Доступны несколько вариантов хирургического лечения МКБ, при этом контактная нефролитотрипсия (КЛТ) служит основой лечения коралловидных и крупных почечных камней [2, 4, 5]. Несмотря на длительный период развития, на данный момент одним из основных вопросов эндоскопической хирургии камней почки является создание оптимального доступа (доступов) к камню [2, 5, 6, 7].

Считается, что перкутанный ход должен достигать ЧЛС по кратчайшей из возможных траекторий и проходить через сосочки малых чашечек [5, 7, 8, 9]. В случаях многоместного и (или) коралловидного нефролитиаза доступ (доступы) проводят через чашечку, сквозь которую возможно удаление основной каменной массы. При этом предполагается возможность множественной фистулизации почки — многодоступность, а также интервенционная каскадность, что естественным образом прямо влияет на количество осложнений, длительность операции и общее время стационарного лечения [10].

Рядом авторов справедливо постулируется необходимость проведения доступа по латеральному краю почки в зоне аваскулярной линии Zondek (Brödel), что обусловлено отсутствием крупных сосудов в данной локации [7, 9, 11, 12].

Считается, что анатомически почка делится на пять независимых по кровоснабжению сегментов, причем толщина заднего составляет лишь четверть толщины почки, из чего может следовать значимо меньшее количество сосудов даже вне зоны Zondek (Brödel). В большинстве случаев артериальное снабжение верхнего, передних и нижнего сегментов почки идёт из впередилоханочной ветви почечной артерии, а заднего сегмента из позадилоханочной. При этом считается, что позадилоханочная артериальная ветвь (задняя сегментарная артерия), как правило, имеет магистральное строение и пересекает ЧЛС кзади от шейки верхней большой чашки в 93% случаев, а заднюю поверхность почечной лоханки в 80% случаев [13]. При этом сведения о топографической анатомии почечных сосудов

представляются противоречивыми, в частности в вопросах взаимосвязи сосудистого русла почки и его отношения к чашечно-лоханочной системе [11, 13, 14].

В клинической практике для изучения отношения артериального русла и ЧЛС оперируемой почки с успехом используются: компьютерная томография с виртуальным 3D моделированием, селективная ангиография и цветное доплеровское дуплексное картирование. При этом последний метод позволяет выявить почечные сосуды в зоне фистулизации в режиме реального времени и предотвратить их повреждение непосредственно в ходе операции, тем самым снизив частоту геморрагических осложнений [11, 15].

Цель исследования: изучение ультразвуковой анатомии сосудов почки в зоне интервенционного интереса, т.е. её заднего и нижнего сегментов и их отношения с элементами ЧЛС с помощью цветного доплеровского картирования (ЦДК) для обоснования альтернативных путей фистулизации ЧЛС.

Материалы и методы

С 2000 года по настоящее время проведено свыше 10000 транскутанных операций по поводу МКБ, 36% которых выполнены по поводу множественных и (или) коралловидных камней почек.

Проведён проспективный анализ лечения 41 пациента с МКБ, находившихся на стационарном лечении в 2020 – 2021 годах, которым выполнена КЛТ. До операции пациенты были рандомизированы в две группы, сравнимые по полу, возрасту, средним размерам конкрементов, формам МКБ. Из них 9 (22%) страдали многоместным, а 32 (78%) — коралловидным нефролитиазом.

Пациенты были обследованы по стандартному для данной категории больных алгоритму: жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинико-инструментальные исследования, ультразвуковое обследование, обзорная и экскреторная урография, компьютерная томография почек, микробиологический анализ мочи, лабораторные исследования крови и мочи. Для проверки гипотезы о возможности создания альтернативного малотравматичного доступа к ЧЛС дополнительно до вмешательства и в ходе выполнения фистулизации проводилась цветная доплероскопия по-

Таблица 1. Характеристика нефролитиаза
Table 1. Urolithiasis parameters

Оцениваемые параметры <i>Estimated parameters</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>
Количество больных, n <i>Number of patients, n</i>	20	21
Локализация (Слева / Справа) <i>Localization (Left / Right)</i>	9 / 11	10 / 11
Средний суммарный линейный размер конкремента(ов), см <i>Average total linear stone(s) size, cm</i>	3,7 (2,5 – 7,2)	3,4 (2,6 – 7,0)
Множественные камни ЧЛС, n (%) <i>Multiple PCS stones, n (%)</i>	8 (40,0)	10 (47,6)
Коралловидный нефролитиаз, n (%) <i>Staghorn stones, n (%)</i>	12 (60,0)	11 (52,4)

Примечания: ЧЛС — чашечно-лоханочная система**Notes:** PCS — pyelocalyceal system

чечных артерий (ультразвуковой сканер Phillips HD7) с целью визуализации артериальных сосудов и предупреждения их повреждения в ходе КЛТ.

Оперированные были распределены на две группы: группа 1 (исследуемая) — 20 (48,8%) пациентов, которым в связи с индивидуальными особенностями строения ЧЛС (передняя направленность нижних чашечек), аномалиями положения и ориентации почки, особенностями топографии ободочной кишки или выраженным метеоризмом фистулизация ЧЛС стандартным путём представлялась невыполнимой и была проведена через транспаренхимный доступ к нижнелатеральным отделам лоханки или нижней большой почечной чашке по слабоваскуляризованной зоне; группа 2 (контрольная) — 21 (51,2%) пациент, где КЛТ выполнялась стандартно (через сосочки малых чашечек). Отношение мужчины/женщины в I группе составило 8/12, а во второй — 10/11. Возрастной состав в группах был сравним (от 24 до 72 лет). Локализация конкремента(ов) в отношении слева/справа в первой группе составило 9/11, а во второй — 10/11. Средний суммарный линейный размер конкремента(ов) в первой группе составил 3,7 см, во второй — 3,4 см. Множественные камни наблюдались у 8 (40,0%) пациентов первой группы и 10 (47,6%) — второй, а коралловидный нефролитиаз — у 12 (60,0%) пациентов первой и 11 (52,4%) — второй группы (табл. 1).

КЛТ выполняли в положении на животе с использованием ригидного нефроскопа 24 – 26 Ch Karl Storz MIP L (KARL STORZ SE & Co. KG., Tuttlingen, Germany). Создание фистулы во всех случаях проводилось с помощью телескопических бужей Alken. При фрагментации конкрементов использовались электроимпульсный литотриптер «Уролит» (ООО «МИТ», Московская область, г. Балашиха, Россия), ультразвуковой литотриптор Karl Storz CALCUSION® («KARL STORZ SE & Co. KG.», Tuttlingen, Germany), гольмиевый лазерный литотриптор Karl Storz CALCULASE® II («KARL STORZ SE & Co. KG.», Tuttlingen, Germany) или их комбинация. Все интервенции произведены одним хирургом.

У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Методы статистического анализа. Статистический анализ осуществляли с использованием пакета MedCalc 18.10.2 («MedCalc Software Ltd.», Ostend, Belgium). При анализе межгрупповых различий применяли Т-критерий Student. Оценку величин, подлежащих анализу, проводили путём расчёта среднеквадратического отклонения. Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Вне зависимости от стороны расположения почки при выполнении ЦДК выявлено,

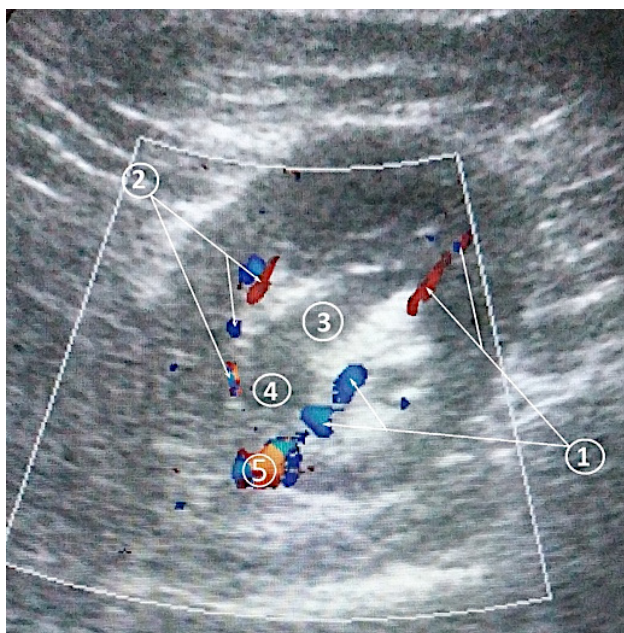


Рисунок 1. Доплерограмма левой почки пациента с 1 типом кровоснабжения: 1. Артерии нижнего сегмента почки. 2. Артерии заднего сегмента почки. 3. Большая чашка. 4. Лоханка. 5. Почечная артерия

Figure 1. Dopplerogram of the left kidney of patient with type 1 blood supply: 1. Arteries of the lower segment of the kidney. 2. Arteries of the posterior segment of the kidney. 3. Large renal calyx. 4. Renal pelvis. 5. Renal artery

что у 30 (73,2%) пациентов кровоснабжение в зоне стандартного доступа происходит из заднесементарной артерии, проходящей кзади от верхних и средних отделов ЧЛС, при этом её ветви находятся выше коллекторной системы нижней группы чашечек и не пересекают её нижнелатеральную дорзальную проекцию на паренхиму заднего сегмента почки (тип кровоснабжения 1), (рис.1).

У 11 (26,8%) пациентов нижние ветви задней сегментарной артерии, отвечающие за кровоснабжение задних нижних долей почки и проходящие непосредственно кзади от нижних отделов ЧЛС (тип 2), находятся непосредственно в зоне хирургического интереса.

У всех пациентов первой группы при доплероскопическом исследовании в момент наложения фистулы подтверждено отсутствие крупных артерий над нижнелатеральными отделами лоханки и нижнего бокала, что позволило создать задний транспаренхимный доступ к ЧЛС через выявленную маловаскулярную зону вне малых чашечек. Схематическое изображение проекции бессосудистой зоны, находящейся

Таблица 2. Интра- и послеоперационные характеристики

Table 2. Intra- and postoperative characteristics

Изучаемые показатели Studied indicators	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
Среднее количество доступов, n Average number of accesses, n	1,2 ± 0,52	1,6 ± 0,75
Среднее время основного этапа операции, мин Average time of the main stage of the operation, min	40,6 ± 24,7	55,2 ± 27,2
Снижение уровня гемоглобина, г/л Decreased hemoglobin level, g/l	10,1 ± 4,8	14,2 ± 6,8
Гемотрансфузия, n (%) Blood transfusion, n (%)	–	1 (4,7)
Эмболизация почечных сосудов, n (%) Embolization of renal vessels, n (%)	–	1 (4,8)
Острый пиелонефрит, n (%) Acute pyelonephritis, n (%)	3 (15,0)	5 (23,8)
Ре-операция по удалению резидуальных камней, n (%) Re-operation to remove residual stones, n (%)	3 (15,0)	4 (19,1)
Среднее время госпитализации, дни Average hospitalization time, days	7,6 ± 1,8	8,4 ± 1,6
Эффективность хирургического лечения, % Surgical treatment efficiency, %	95,0	95,2

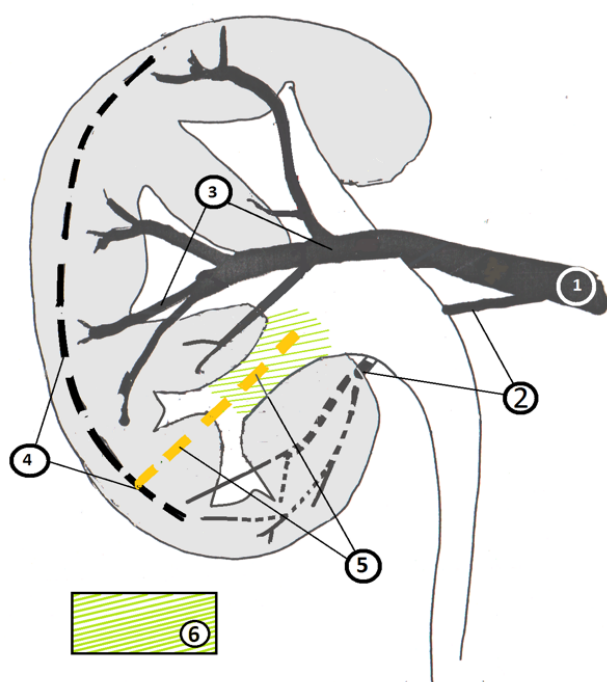


Рисунок 2. Схематическое изображение проекции бессосудистой зоны, находящейся между задним и нижним сегментами левой почки на большую чашку и лоханку у пациентов первой группы: 1. Почечная артерия. 2. Артерии нижнего сегмента почки. 3. Артерии заднего сегмента почки. 4. Линия Zondek (Brödel). 5. Авакулярная линия. 6. Проекция бессосудистой зоны на ЧЛС

Figure 2. Scheme of the avascular zone projection located between the posterior and lower segments of the left kidney onto the large calyx and pelvis in group 1 patients: 1. Renal artery. 2. Arteries of the inferior segment of the kidney. 3. Arteries of the posterior segment of the kidney. 4. Zondek (Brödel) line. 5. Avascular line. 6. Projections of the avascular zone on the PCS

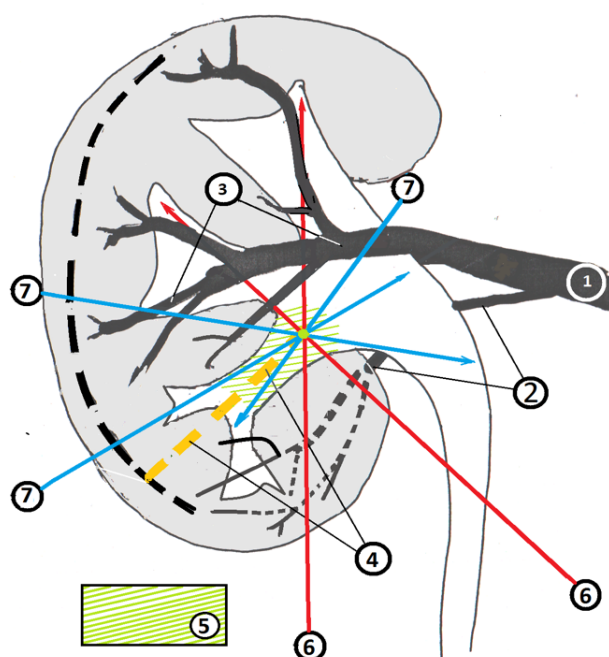


Рисунок 3. Схематическое изображение возможных векторов осмотра чашечно-лоханочной системы при выполнении транспаренхимной пиелостомии: 1. Почечная артерия. 2. Артерии нижнего сегмента почки. 3. Артерии заднего сегмента почки. 4. Авакулярная линия. 5. Проекция бессосудистой зоны на чашечно-лоханочной системы. 6 и 7. Схематическое изображение возможных векторов осмотра ЧЛС

Figure 3. Scheme of possible vectors for examining the pyelocaliceal system during transparenchymal pyelotomy: 1. Renal artery. 2. Arteries of the inferior segment of the kidney. 3. Arteries of the posterior segment of the kidney. 4. Avascular line. 5. Projections of the avascular zone according to CPS. 6 and 7. Scheme of possible the pyelocaliceal system examination vectors

между задним и нижним сегментами левой почки на большую чашку и лоханку, отображено на рисунке 2. Наложение транспаренхимной пиелостомии позволило выполнять более стереоскопически сложные манипуляции с камнями в больших пределах ЧЛС, а в ряде случаев — удалить все разнорасположенные конкременты через один доступ. На рисунке 3 отображено схематическое изображение возможных векторов осмотра ЧЛС (6 и 7) при выполнении транспаренхимной пиелостомии. При этом векторы осмотра 7 (красные стрелки) возможны только в случаях выполнения наиболее медиальных доступов к ЧЛС.

У трёх пациентов контрольной группы (14,3%) пунктируемая чашечка была на-

правлена дорсально и открывалась непосредственно в лоханку, в связи с чем возникла возможность стандартного доступа с большой степенью стереоскопической свободы.

Между двумя группами больных был проведён сравнительный анализ следующих параметров: времени операции, количества доступов, необходимости проведения повторных вмешательств, количества интра- и послеоперационных осложнений, длительности госпитализации (табл. 2).

Среднее время основного этапа операции составило 40,6 (15 – 95) минут в первой группе и 55,2 (20 – 135) — во второй. С целью уточнения объёмных характеристик кровопотери исследовано снижение уровня

гемоглобина на второй день после интервенции. В первой группе оно составило $10,1 \pm 4,8$ г/л против $14,2 \pm 6,8$ г/л во второй. Средний койкодень в первой группе составил 7,6 дня, а во второй — 8,4 дня. Среднее количество доступов на одного пациента первой группы составило 1,2 (max 2) и 1,6 (max 3) — во второй. Необходимость повторной операции по удалению резидуальных камней возникла у трёх (15%) пациентов первой группы и четырёх (19,1%) — второй. Послеоперационный острый пиелонефрит отмечен у 3 (15%) пациентов первой группы и 5 (23,8%) — второй. Гемотрансфузия с последующей эмболизацией форникальной артерии проведена одному пациенту (4,8%) второй группы. По суммарной эффективности проведённого хирургического лечения группы практически не различались: 95,0% против 95,2%.

При этом в первой группе отмечено снижение среднего времени операции в 1,4 раза, среднего количества доступов в 1,3 раза, незначительное уменьшение времени стационарного лечения.

Обсуждение

Классическая аваскулярная линия Zondek (Brödel) расположена по задней поверхности почки и олицетворяет собою промежуток в паренхиме между бассейнами кровоснабжения задней (задний сегмент) и передних сегментарных артерий (верхний, передние и нижний сегменты), то есть является линией естественной делимости почки. Очевидным является то, что создание доступа к ЧЛС через данный слабо кровоснабжённый участок паренхимы наиболее благоприятно по причине малой вероятности ранения крупных артериальных сосудов [7, 9, 11, 12]. При этом именно в связи с характером артериального кровоснабжения считается, что анатомически нормальная почка делится на пять независимых сегментов. Очевидно, что нижний сегмент имеет вентральную и дорсальную поверхности, что при предлоханочном расположении нижнесегаментарной артерии имеет место передне-заднее направление артериального кровотока так же, как и отсутствие ветвей заднесегаментарной артерии в нижнем сегменте почки. Литературные данные о строении почечных артерий представляются неполными, иногда противоречивыми, в частности в вопросах

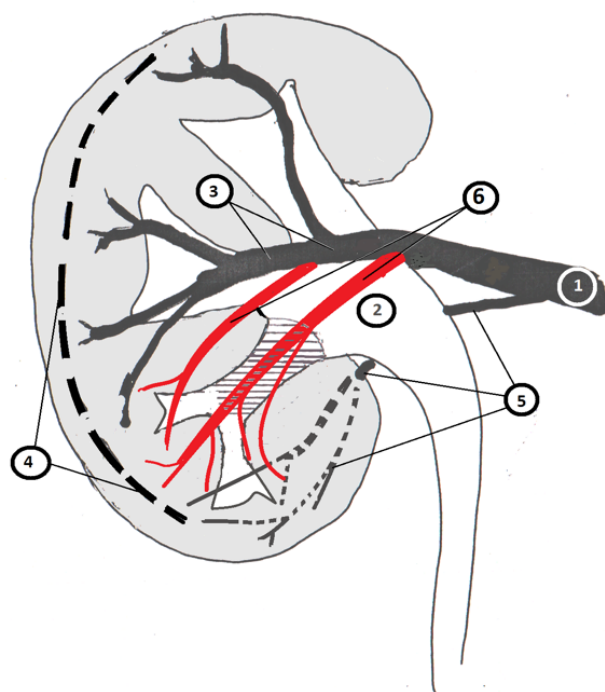


Рисунок 4. Схематическое изображение возможного расположения ветвей заднесегаментарной артерии у пациентов со вторым типом кровоснабжения: 1. Почечная артерия. 2. Лоханка. 3. Сосуды заднего сегмента почки. 4. Линия Zondek (Brödel). 5. Сосуды нижнего сегмента почки. 6. Ветви заднесегаментарной артерии, дублирующие нижнесегаментарные артерии

Figure 4. Scheme of the possible location of the branches of the posterior segmental artery in patients with the type 2 blood supply: 1. Renal artery. 2. Renal pelvis. 3. Arteries of the posterior segment of the kidney. 4. Zondek (Brödel) line. 5. Arteries of the inferior segment of the kidney. 6. Branches of the posterior segmental artery duplicate the lower segmental arteries

количества сегментарных артерий и их отношения к чашечно-лоханочной системе [11, 14], в связи с чем могут быть охарактеризованы как вариативные. В ходе исследования выявлено, что практически в четверти случаев кровоснабжение дорсальных сегментов нижнего полюса почки осуществляется по системе заднесегаментарной артерии (2 тип кровоснабжения), что, с одной стороны, вступает в противоречие с каноническими суждениями о характере сегментарного деления почки, а с другой — опровергает гипотезу о малой значимости кровеносных сосудов бассейна заднесегаментарной артерии для кровоснабжения в зоне предстоящего хирургического интереса (рис. 4).

С другой стороны, в ходе исследования выявлено, что у 73,2% пациентов артериальное кровоснабжение нижнего сегмента почки соответствует общепринятому делению почки на сегменты. При этом заднесементарные артерии находятся выше нижних групп чашечек и не пересекают проекцию нижнего бокала и нижнелатеральную дорзальную проекцию лоханки на паренхиму почки. А ветви нижнесементарной артерии находятся ниже и впереди от обозначенных структур ЧЛС, а значит, создание транспаренхимного доступа к нижнему бокалу или заднелатеральным отделам лоханки возможно и будет проходить в аваскулярной зоне, что не противоречит литературным данным [15]. Исходя из сказанного выше, можно считать, что найденная нами маловаскулярная зона является анатомическим аналогом линии Zondek (Brödel), тем самым являясь естественной границей между задним и нижним сегментами почки.

Неудобства, возникающие при создании классического доступа к ЧЛС, возникающие в ряде случаев, побуждают искать альтернативные пути фистулизации, порою отличные от канонических. Так, в печати появились работы о возможности внепиллярной фистулизации, в которых доказывается приемлемость доступа на малую чашечку вне сосочка, а возможные осложнения, возникающие при повреждении аркадных и междольковых сосудов, рассматриваются как несущественны [16, 17]. С другой стороны, ряд авторов считает, что чрескожная нефростомия, выполняемая через шейку малой чашки опасна именно тем, что приводит к значительному риску кровотечения из форникальных сосудов, а неудачная пункция большой чашки и её шейки создает опасность сквозного (двустенного) прокола собирательной системы с повреждением подлежащих артерий [18].

В доступной литературе возможность эндоскопической интервенции по пиелостоме табуируется, что может быть связано с техническими особенностями подобного доступа, обусловленными легкоменяющимися геометрическими параметрами лоханки, относительно малой толщиной ее стенки, приводящей к возможности потери пиелостомического канала, затруднениям в наложении нефростомы с дренирующей

и гемостатической целью, возможностью ранения крупных и магистральных сосудов и т.п. Хирургами не учитывается возможность создания транспаренхимного доступа к латеральным нижним отделам ЧЛС, что при наличии аваскулярной зоны в месте контакта сосудистых систем нижнего, нижнего переднего и заднего сегментов позволяет создавать безопасные альтернативные доступы к ЧЛС с большим массивом пунктируемой паренхимы.

При этом наложение фистулы через аваскулярную зону практически полностью нивелирует обозначенные выше недостатки, при том, что более медиальная, чем стандартная фистулизация снижает геометрические ограничения стандартных доступов, тем самым создавая условия для выполнения стереоскопически более сложных манипуляции с камнями в больших пределах ЧЛС даже при использовании ригидного оборудования и снижает количество необходимых для удаления конкремента доступов.

Нужно подчеркнуть крайнюю индивидуальность артериальной системы почки, в связи с чем нужно рассматривать возможность физиологического линейного смещения границ между нижним и задним сегментами почки как в нижне-верхнем направлении, так и в передне-заднем, а также наличие различных анатомических и сосудистых аберраций. Последнее утверждение подтверждается нашими данными. При этом использование ЦДК в момент пункции ЧЛС позволяет создать наиболее безопасный транспаренхимный доступ.

Можно предположить, что успешность альтернативного доступа к ЧЛС, применённого в ходе исследования, кроме пункции через аваскулярную зону, была обусловлена ещё несколькими моментами: 1) выраженными изменениями размерности ЧЛС, обусловленными МКБ; 2) применяемым во всех случаях ретроградным контрастированием ЧЛС, которое вызывает пиелокаликотазию в физиологических пределах; 3) применением для создания доступа телескопических бужей Alken, что позволяет избежать отслоения ЧЛС от паренхимы почки даже при применении нефроскопа большого диаметра; 4) использованием нефроскопов Karl Storz, что связано с особенностями ирригационной системы данных устройств.

Внедрение альтернативного транспаренхимного доступа к ЧЛС может послужить стимулом для дальнейшего развития ригидной мини- и микроперкутанной литотрипсии в лечении многоместного нефролитиаза путём снижения необходимости в применении гибкой реноскопии и, войдя в рутинную практику хирурга-уролога, значительно снизить затраты на проводимое лечение.

Выводы

1. Ультразвуковое доплеровское сканирование позволяет визуализировать артериальные сосуды, значимые для создания

безопасного транскутанного пункционного доступа к ЧЛС.

2. У 73.2% пациентов имеется область задней поверхности лоханки и нижней большой чашки, к которой возможен анатомически обоснованный малотравматичный транспаренхимный доступ, позволяющий значительно расширить область доступных для прямой интервенции отделов ЧЛС.

3. Создание транспаренхимного доступа к нижнелатеральным отделам лоханки почки позволяет уменьшить общее количество доступов к ЧЛС, что приводит к снижению времени операции и количества осложнений.

Литература

1. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(1):49-59. DOI: 10.1007/s00467-008-0960-5.
2. Трусов П.В., Коган М.И., Хван В.К. Эффективность и безопасность мини-перкутанной нефролитотрипсии в лечении крупных и коралловидных камней почек. *Вестник урологии.* 2017;5(1):32-36. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-32-36.
3. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol.* 2013;31(5):1087-92. DOI: 10.1007/s00345-013-1140-1.
4. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr; AUA Nephrolithiasis Guideline Panel). Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2005;173(6):1991-2000. DOI: 10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a.
5. *Инновационная хирургия камней почек и мочеточников.* Под ред. Коган М.И., Акилов Ф.А., Мартов А.Г., Дутов В.В., Григорьев Н.А. М.: Медконгресс; 2021. ISBN 978-5-6045500-1-4.
6. Lahme S. Miniaturisation of PCNL. *Urolithiasis.* 2018;46(1):99-106. DOI: 10.1007/s00240-017-1029-3.
7. Alken P. Percutaneous nephrolithotomy - the puncture. *BJU Int.* 2022;129(1):17-24. DOI: 10.1111/bju.15564.
8. Yu W, Ruan Y, Xiong Z, Zhang Y, Rao T, Cheng F. The Outcomes of Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy with Different Access Sizes for the Single Renal Stone ≤ 25 mm: A Randomized Prospective Study. *Urol Int.* 2021;1-6. DOI: 10.1159/000516914. Epub ahead of print. PMID: 34198290.
9. Колсанов А.В., Мурушиди М.Ю., Королев Д.Г. Методы навигации доступа к почке при перкутанной нефролитолапаксии. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия.* 2020;4(3):37-43. DOI: 10.17116/operhirurg2020403137.
10. Трусов П.В., Гусев А.А. Лечение камней почек: стандарты и инновации. *Вестник урологии.* 2019;7(2):93-111. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-93-111.

References

1. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(1):49-59. DOI: 10.1007/s00467-008-0960-5.
2. Trusov P.V., Kogan M.I., Khvan V.K. The efficacy and safety of mini-percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of large and staghorn stones of the kidney. *Vestnik Urologii.* 2017;5(1):32-36. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-32-36.
3. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol.* 2013;31(5):1087-92. DOI: 10.1007/s00345-013-1140-1.
4. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr; AUA Nephrolithiasis Guideline Panel). Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2005;173(6):1991-2000. DOI: 10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a.
5. Kogan M.I., Akilov F.A., Martov A.G., Dutov V.V., Grigor'ev N.A., eds. *Innovacionnaya hirurgiya kamnej pochek i mochetochnikov.* Moscow: Medkongress; 2021. (In Russ.). ISBN 978-5-6045500-1-4.
6. Lahme S. Miniaturisation of PCNL. *Urolithiasis.* 2018;46(1):99-106. DOI: 10.1007/s00240-017-1029-3.
7. Alken P. Percutaneous nephrolithotomy - the puncture. *BJU Int.* 2022;129(1):17-24. DOI: 10.1111/bju.15564.
8. Yu W, Ruan Y, Xiong Z, Zhang Y, Rao T, Cheng F. The Outcomes of Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy with Different Access Sizes for the Single Renal Stone ≤ 25 mm: A Randomized Prospective Study. *Urol Int.* 2021;1-6. DOI: 10.1159/000516914. Epub ahead of print. PMID: 34198290.
9. Kolsanov AV, Murushidi MYu, Korolev DG. Methods for navigating access to the kidney in percutaneous nephrolitholapaxy. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2020;4(3):37-43. (In Russ.). DOI: 10.17116/operhirurg2020403137.
10. Trusov P.V., Gusev A.A. Treatment of kidney stones: standards and innovations. *Vestnik Urologii.* 2019;7(2):93-111. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-93-111.

11. Macchi V, Picardi E, Inferrera A, Porzionato A, Crestani A, Novara G, De Caro R, Ficarra V. Anatomic and Radiologic Study of Renal Avascular Plane (Brödel's Line) and Its Potential Relevance on Percutaneous and Surgical Approaches to the Kidney. *J Endourol.* 2018;32(2):154-159. DOI: 10.1089/end.2017.0689.
12. Sharma GR, Maheshwari PN, Sharma AG, Maheshwari RP, Heda RS, Maheshwari SP. Fluoroscopy guided percutaneous renal access in prone position. *World J Clin Cases.* 2015;3(3):245-64. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i3.245.
13. Bouzouita A, Saadi A, Hermi A, Chakroun M, Bouchiba N, Allouche M, Hamdoun M, Mighri MM, Chebil M. Cadaveric study of arterial renal anatomy and its surgical implications in partial nephrectomy. *Surg Radiol Anat.* 2021;43(9):1449-1459. DOI: 10.1007/s00276-021-02769-8.
14. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, Mottrie A, Porpiglia F, Porter J, Rogers CG, Russo P, Thompson RH, Uzzo RG, Wood CG, Gill IS. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* 2015;68(6):980-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010.
15. Lu MH, Pu XY, Gao X, Zhou XF, Qiu JG, Si-Tu J. A comparative study of clinical value of single B-mode ultrasound guidance and B-mode combined with color doppler ultrasound guidance in mini-invasive percutaneous nephrolithotomy to decrease hemorrhagic complications. *Urology.* 2010;76(4):815-20. DOI: 10.1016/j.urology.2009.08.091.
16. Kallidonis P, Vagionis A, Lattarulo M, Adamou C, Tsaturyan A, Liourdi D, Vrettos T, Simeone C, Liatsikos E. Non-papillary percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stones. *Minerva Urol Nephrol.* 2021;73(5):649-654. DOI: 10.23736/S2724-6051.20.04124-7.
17. Kallidonis P, Vagionis A, Vrettos T, Adamou K, Pagonis K, Ntasiotis P, Callas GA, Tanaseskou L, Al Aown AM, Liatsikos E. Non papillary mini-percutaneous nephrolithotomy: early experience. *World J Urol.* 2021;39(4):1241-1246. DOI: 10.1007/s00345-020-03267-z.
18. Колсанов А.В., Назарян А.К., Яремин Б.И., Иванова В.Д., Юнусов Р.Р. 3D-визуализация при изучении вариантной анатомии почечных артерий. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия.* 2017;1(1):44-48. DOI: 10.17116/operhirurg20171144-48.
19. Francisco J.B. Surgical Anatomy of the Kidney for Endourological Procedures. In: Smith AD, Preminger GM, Kavoussi LR, Badlani GH, FACS, FRCS (Hon), Rastinehad AR, FACOS, eds. *SampaioSmith's Textbook of Endourology.* DOI: 10.1002/9781119245193.ch6.
11. Macchi V, Picardi E, Inferrera A, Porzionato A, Crestani A, Novara G, De Caro R, Ficarra V. Anatomic and Radiologic Study of Renal Avascular Plane (Brödel's Line) and Its Potential Relevance on Percutaneous and Surgical Approaches to the Kidney. *J Endourol.* 2018;32(2):154-159. DOI: 10.1089/end.2017.0689.
12. Sharma GR, Maheshwari PN, Sharma AG, Maheshwari RP, Heda RS, Maheshwari SP. Fluoroscopy guided percutaneous renal access in prone position. *World J Clin Cases.* 2015;3(3):245-64. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i3.245.
13. Bouzouita A, Saadi A, Hermi A, Chakroun M, Bouchiba N, Allouche M, Hamdoun M, Mighri MM, Chebil M. Cadaveric study of arterial renal anatomy and its surgical implications in partial nephrectomy. *Surg Radiol Anat.* 2021;43(9):1449-1459. DOI: 10.1007/s00276-021-02769-8.
14. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, Mottrie A, Porpiglia F, Porter J, Rogers CG, Russo P, Thompson RH, Uzzo RG, Wood CG, Gill IS. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* 2015;68(6):980-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010.
15. Lu MH, Pu XY, Gao X, Zhou XF, Qiu JG, Si-Tu J. A comparative study of clinical value of single B-mode ultrasound guidance and B-mode combined with color doppler ultrasound guidance in mini-invasive percutaneous nephrolithotomy to decrease hemorrhagic complications. *Urology.* 2010;76(4):815-20. DOI: 10.1016/j.urology.2009.08.091.
16. Kallidonis P, Vagionis A, Lattarulo M, Adamou C, Tsaturyan A, Liourdi D, Vrettos T, Simeone C, Liatsikos E. Non-papillary percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stones. *Minerva Urol Nephrol.* 2021;73(5):649-654. DOI: 10.23736/S2724-6051.20.04124-7.
17. Kallidonis P, Vagionis A, Vrettos T, Adamou K, Pagonis K, Ntasiotis P, Callas GA, Tanaseskou L, Al Aown AM, Liatsikos E. Non papillary mini-percutaneous nephrolithotomy: early experience. *World J Urol.* 2021;39(4):1241-1246. DOI: 10.1007/s00345-020-03267-z.
18. Kolsanov AV, Nazaryan AK, Yaremin BI, Ivanova VD, Yunusov RR. 3D imaging in the study of the variant anatomy of renal arteries. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2017;1(1):44-48. (In Russ.). DOI: 10.17116/operhirurg20171144-48.
19. Francisco J.B. Surgical Anatomy of the Kidney for Endourological Procedures. In: Smith AD, Preminger GM, Kavoussi LR, Badlani GH, FACS, FRCS (Hon), Rastinehad AR, FACOS, eds. *SampaioSmith's Textbook of Endourology.* DOI: 10.1002/9781119245193.ch6.

Сведения об авторе

Малинин Юрий Юрьевич — кандидат медицинских наук; заведующий кафедрой урологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; г. Донецк, ДНР
<https://orcid.org/0000-0002-7809-5260>
 e-mail: jora2@list.ru

Information about the author

Yury Yu .Malinin — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Dept. of Urology, Gorky Donetsk National Medical University
 Donetsk, DPR
<https://orcid.org/0000-0002-7809-5260>
 e-mail: jora2@list.ru

УДК 616.65-006.6: 615.837.3
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-42-51>



Оптимизация HIFU-монотерапии рака предстательной железы

© Константин В. Поздняков, Владимир В. Базаев, Валерий В. Дутов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1

Аннотация

Введение. Одним из наиболее исследуемых альтернативных методов лечения локализованного рака простаты (РП) является ультразвуковая абляция (HIFU — High-intensity Focused Ultrasound — высокоинтенсивный фокусированный ультразвук). Несмотря на то, что мировая история применения данного метода лечения РП насчитывает более 15 лет, рамки применения метода окончательно не определены.

Цель исследования. Изучить результаты применения ультразвуковой абляции в лечении пациентов с локализованным и местно-распространенным РП.

Материалы и методы. В исследование включено 147 пациентов с РП, получивших лечение методом HIFU на аппарате Ablatherm® («EDAP TMS», Vaulx-en-Velin, Lyon, France). В группу 1 вошли пациенты с локализованным и местно-распространенным РП, пролеченные на этапе набора опыта и оценки результатов лечения ($n = 82$). В группу 2 включены пациенты с локализованным РП низкой и средней степени онкологического риска ($n = 65$). Число сеансов в группе 1 разнилось от одного (65) до двух (17). Необходимость в выполнении повторного сеанса была связана с неэффективностью первого. HIFU также выполнялась после неудачи дистанционной лучевой (2), и фотодинамической (1) терапии. В группе 2 — 61 пациенту проведено по одному сеансу лечения, 4 больным — по два сеанса. Средние сроки катамнеза для пациентов группы 1 составили $17,4 \pm 5,2$ (3 – 29) месяца, для группы 2 — $18,2 \pm 7,3$ (3 – 29) месяца.

Результаты. В группе 1 у пациентов при низкой степени онкологического риска снижение простат-специфического антигена (ПСА) крови ниже порогового значения и отсутствие его достоверного роста за период наблюдения отмечено в 87,5% случаев (28 больных), при средней степени онкологического риска — в 65,6% случаев (21 пациент), при высокой степени — в 27,7% случаев (5 пациентов). У 34,1% (28 пациентов) лечение было неэффективно, 21 из них выполнена повторная ультразвуковая абляция простаты, 7 больных получили в последующем дистанционную лучевую терапию. Полученные результаты заставили нас отказаться от применения HIFU у пациентов с исходным уровнем ПСА крови выше 20 нг/мл и местно-распространенной формой заболевания. В группе 2 биохимический рецидив отмечен у 9 пациентов. При контрольной биопсии у 6 пациентов подтвержден местный рецидив, что стало основанием для проведения повторного сеанса HIFU (4). Пятерым пациентам назначена адъювантная гормональная терапия. Суммарная эффективность проведенного лечения в группе 2 составила 86,2%.

Заключение. Результаты подтверждают положение о том, что HIFU является методом лечения только локализованного РП. Оценка первоначальных результатов побудила отказаться от проведения лечения данным методом пациентов как с местно-распространенным процессом, так и с локализованным РП высокой степени риска.

Ключевые слова: рак простаты; простата; ультразвуковая абляция; HIFU

Аббревиатуры: высокоинтенсивный фокусированный ультразвук — (high-intensity focused ultrasound — HIFU; дистанционная лучевая терапия (ДЛТ); магнитно-резонансная томография (МРТ); мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ); простата (ПР); простат-специфический антиген (ПСА); рак простаты (РП); радикальная простатэктомия (РПЭ); трансуретральная резекция простаты (ТУРП); ультразвуковое исследование (УЗИ); цветное доплеровское картирование (ЦДК)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

✉ **Корреспондирующий автор:** Валерий Викторович Дутов; e-mail: urologymoniki@yandex.ru

Поступила в редакцию: 04.05.2021. Принята к публикации: 08.02.2022. Опубликовано: 26.03.2022.

Для цитирования: Поздняков К.В., Базаев В.В., Дутов В.В. Оптимизация HIFU-монотерапии рака предстательной железы. Вестник урологии. 2022;10(1):42-51. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-42-51.

■ Optimization of HIFU monotherapy for prostate cancer

© Konstantin V. Pozdnyakov, Vladimir V. Bazaev, Valery V. Dutov

Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute
Russian Federation, 129110, Moscow, 61/2 bldg. 1 Shchepkina St.

Abstract

Introduction. One of the most researched alternative treatments for localized prostate cancer (PCa) is ultrasound ablation (HIFU – High-intensity Focused Ultrasound). Although the world history of the application of this method of PCa treatment is more than 15 years old, the scope of the application of the method has not finally been determined.

Objective. To study the results of the application of ultrasound ablation in the treatment of patients with localized and locally advanced PCa.

Materials and methods. The study included 147 patients with PCa who underwent HIFU treatment using the Ablatherm® device («EDAP TMS», Vaulx-en-Velin, Lyon, France). Group 1 included patients with localized and locally advanced PCa treated at the stage of gaining experience and evaluating the results of treatment (n = 82). Group 2 consisted of patients with localized PCa of low and moderate oncological risk (n = 65). The number of sessions in group 1 varied from 1 (65) to 2 (17). The need to perform a second session was associated with the ineffectiveness of the first. HIFU was also performed after the failure of external beam radiation (2), and photodynamic (1) therapy. In group 2, 61 patients received one treatment session, 4 patients received 2 sessions each. The mean follow-up time for the patients in group 1 was 17.4 ± 5.2 (3 – 29) months, for group 2 was 18.2 ± 7.3 (3 – 29) months.

Results. In group 1 of patients with a low degree of oncological risk, a decrease in blood prostate-specific antigen (PSA) below the threshold value and the absence of its significant increase during the observation period was noted in 87.5% of cases (28 patients), with an average degree of oncological risk in 65.6% of cases (21 patients), with a high degree in 27.7% of cases (5 patients). In 34.1% (28 patients), the treatment was ineffective, 21 of them underwent repeated ultrasound ablation of the prostate, and 7 patients received subsequent external beam radiation therapy. These results led us to abandon the use of HIFU in patients with baseline blood PSA levels greater than 20 ng/ml and locally advanced disease. In group 2, biochemical recurrence was noted in 9 patients. A control biopsy in 6 patients confirmed local recurrence, which became the basis for a second HIFU session (4). Five patients received adjuvant hormonal therapy. The total effectiveness of the treatment in group 2 was 86.2%.

Conclusion. The results support the notion that HIFU is a treatment option for localized PCa only. The evaluation of the initial results led us to abandon treatment with this method in patients with locally advanced and high-risk localized PCa.

Keywords: prostate cancer; prostate; ultrasound ablation; HIFU

Abbreviations: high-intensity focused ultrasound (HIFU); external beam radiation therapy (EBRT); magnetic resonance imaging (MRI); multisliced computed tomography (MSCT); prostate (PR); prostate-specific antigen (PSA); prostate cancer (PCa); radical prostatectomy (RP); transurethral resection of the prostate (TURP); ultrasound (US); color Doppler flow mapping (CDFM)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Author's contribution: All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

✉ **Corresponding author:** Valery Viktorovich Dutov; e-mail: urologymoniki@yandex.ru

Received: 05/04/2021. **Accepted:** 02/08/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Pozdnyakov K.V., Bazaev V.V., Dutov V.V. Optimization of HIFU monotherapy for prostate cancer. *Vesnt.Urol.* 2022;10(1):42-51. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-42-51.

Введение

С увеличением популяции мужчин с раком простаты (РП) вследствие роста продолжительности жизни и широкого внедрения скрининговых методов диагностики и биопсии простаты (ПР) особо остро вста-

ёт вопрос о выборе метода лечения [1]. В большей степени это касается случаев локализованного РП. Среди признанных методов ведения пациентов находятся такие противоположные опции, как активное наблюдение и радикальное лечение — ра-

дикальная простатэктомия (РПЭ) или дистанционная лучевая терапия (ДЛТ).

Недостатками активного наблюдения является психологический дискомфорт (беспокойство) пациентов в связи с отсутствием лечения при уже установленном диагнозе и нежелательная отсрочка радикального лечения, возникающая, по данным ряда авторов, приблизительно у одной трети пациентов по мере прогрессии заболевания [2]. К недостаткам радикальных методов лечения РП относят риск возникновения значимых для пациента осложнений, прежде всего касающихся эректильной дисфункции и функции удержания мочи. Проблематичность выбора метода лечения самим пациентом подтверждает и тот факт, что среди практикующих врачей отсутствует определенный консенсус по данному вопросу. Так, по опросу, проведенному J. Singh et al. [3] гипотетическому пациенту с локализованным РП, 29% лечащих врачей предложили выжидательную тактику, 33% — ДЛТ, 39% — РПЭ.

Разработка альтернативных методик была призвана заполнить существующую нишу между двумя крайностями на линейке имеющихся способов лечения локализованного РП. К таким высокотехнологичным и малоинвазивным технологиям относятся методы, в основу которых положены высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (high-intensity focused ultrasound — HIFU), криодеструкция, радиочастотная интерстициальная абляция, фотодинамическая терапия и другие. Развитию и внедрению локальных методов лечения способствовал и тот факт, что подавляющее большинство случаев (75 – 80%) выявляемого РП приходится на мужчин старших (65+ лет) возрастных групп [1], отягченных сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и легочной систем, что может стать препятствием к проведению радикального оперативного вмешательства.

Одним из наиболее распространенных и адаптированных альтернативных методов лечения локализованного РП является HIFU-терапия. Несмотря на то, что мировая история применения данного метода лечения РП насчитывает около двух десятилетий, до настоящего времени окончательно не определены рамки его применения. Имеется относительно небольшое число рандомизированных исследований, касаю-

щихся клинического эффекта, возможных осложнений и отдаленных результатов применения HIFU-терапии. Также до конца не определены критерии оценки этих результатов. В силу этого HIFU в руководствах Европейской Ассоциации Урологов до 2014 года (а также в настоящее время) определяется как экспериментальный метод лечения. Поэтому всесторонняя оценка клинической эффективности и переносимости метода пациентами в различных клиниках, в которых этот метод применяется, позволяет приблизить тот момент, когда будет окончательно определено место данного метода лечения у пациентов с РП.

Цель исследования: изучить результаты применения ультразвуковой абляции в лечении пациентов с локализованным и местно-распространенным РП.

Материалы и методы

В исследование были включены 147 пациентов с РП, получившие лечение методом HIFU на аппарате «Ablatherm» («EDAP TMS», Vaulx-en-Velin, Lyon, France). Всем пациентам была проведена верификация диагноза при помощи трансректальной мультифокальной пункционной биопсии простаты, причиной выполнения которой послужил повышенный уровень ПСА крови. Последующее обследование включало в себя магнитно-резонансную томографию (МРТ) или мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и рентгенографию органов грудной клетки. Практически у всех пациентов имелись сопутствующие заболевания, препятствующие выполнению РПЭ. Все пациенты были проинформированы о возможных методах лечения и отдали свои предпочтения методу ультразвуковой абляции простаты.

Пациентам (n = 25) с небольшим объемом простаты (до 25 см³), отсутствием кальцинатов в ПР, а также признаков инфравезикальной обструкции (максимальная скорость мочеиспускания более 15 мл/с, отсутствие остаточной мочи) трансуретральная резекция простаты (ТУРП) до сеанса HIFU не выполнялась. Во всех остальных (n = 122) случаях ТУРП предваряла основной этап лечения либо непосредственно, либо выполнялась отсрочено.

Таблица 1. Оптимальный объём местного анестетика (0,5% раствор маркаина) для проведения спинальной анестезии на уровне LIV – LV при HIFU-терапии**Table 1.** Optimal volume of local anesthetic 0.5% marcaine solution for spinal anesthesia (level LIV – LV) in HIFU therapy

Рост пациента, см <i>Patient's height, cm</i>	145 – 150	150 – 155	155 – 160	160 – 165	165 – 170	170 – 175	175 – 180	180 – 190
V анестетика, мл <i>V anesthetic, ml</i>	1,6 – 1,8	1,8 – 2,0	2,2 – 2,3	2,3 – 2,5	2,5 – 2,7	2,7 – 2,9	2,8 – 3,0	3,0 – 3,2

Непосредственно лечение методом HIFU проводилось под спинномозговой анестезией на уровне LIV – LV, которая имела своей целью не только обезболивание пациента, но и обездвиживание нижней части туловища и нижних конечностей. С целью исключения эффекта присутствия на операции больному проводили медикаментозную седацию с использованием бензодиазепинов (дормикум, реланиум). Одним из условий обеспечения безопасности пациента на операционном столе, а также качества проводимой анестезии, являлся подбор дозы местного анестетика для субарахноидальной блокады. Объём местного анестетика (0,5% раствор маркаина), используемый для проведения спинальной анестезии при HIFU приведен в таблице 1.

Сеанс HIFU проводился по стандартной методике и состоял из трёх этапов: визуализации ПР, планирования зоны лечения и самого воздействия высокоинтенсивным ультразвуком на ткань простаты. Дистанция безопасности от апекса ПР варьировалась в пределах 4 – 8 мм и зависела в основном от формы простаты. Длительность лечения колебалась от 40 до 220 минут и была прямо пропорциональна объёму ПР.

Для дренирования мочевого пузыря в послеоперационном периоде предпочтение отдавалось уретральной катетеризации. Пункционная цистостомия до операции была произведена у 14 пациентов, в послеоперационном периоде — у 2 ввиду персистирующей задержки мочеиспускания после удаления уретрального катетера. Профилактически назначались антибактериальные препараты группы цефалоспоринов или фторхинолонов 3-го поколения. Уретральный катетер удалялся спустя 3 – 10 дней (длительность, достаточная для восстановления мочеиспускания при малой вероятности возникновения побочных эффектов).

Пациенты были разделены на две группы. В группу 1 (n = 82) вошли пациенты с локализованным и местно-распространённым РП, пролеченные на этапе набора опыта и оценки результатов лечения. В группу 2 (n = 65) включены пациенты с локализованным РП низкой и средней степени онкологического риска, пролеченные после оптимизации лечебного процесса (табл. 2). Число сеансов в группе 1 разнилось от одного (65) до двух (17). Необходимость в выполнении повторного сеанса была связана

Таблица 2. Характеристика пациентов**Table 2.** Patients' demographics

Параметр <i>Parameter</i>	Группа 1 <i>Group 1</i> (n = 82)	Группа 2 <i>Group 2</i> (n = 65)
Возраст, лет (min-max) <i>Age, years (min-max)</i>	69,4 (43 – 84)	70,6 (59 – 81)
Объём простаты, см ³ (min-max) <i>Prostate volume, cm³(min-max)</i>	22,3 (4 – 40)	17,6 (10 – 25)
ПСА, нг/мл <i>PSA, ng/ml</i>		
< 10, n	32	31
10 – 20, n	32	34
> 20, n	18	0

Примечание: ПСА — простатспецифический антиген

Note: PSA — prostate-specific antigen

с неэффективностью первого. HIFU также выполнялась после неудачи дистанционной лучевой (2), и фотодинамической (1) терапии. В группе 2 — 61 пациенту проведено по одному сеансу лечения, 4 больным — по два сеанса.

Мониторинг пациентов заключался в определении уровня ПСА крови через 1, 3 и 6 месяцев, далее — индивидуально. В случае определения биохимического рецидива (для группы 1 применялся критерий ASTRO — последовательный рост уровня ПСА крови при трёхкратном измерении или исходно недостижение приемлемого его уровня, принятого за 1 нг/мл, для пациентов группы 2 применялось т.н. «Штутгартское определение» (при повышении уровня ПСА крови на 1,2 нг/мл выше самого низкого (надир) уровня ПСА) проводилась биопсия простаты) [4]. Средние сроки катамнеза для пациентов группы 1 составили $17,4 \pm 5,2$ (3 – 29) месяцев, для группы 2 — $18,2 \pm 7,3$ (3 – 29) месяцев.

Методы статистического анализа. Статистический анализ выполняли в программах IBM SPSS Statistics v25 (IBM Corp., Tusla, CA, USA). Для количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения либо медианы и квартили в случае отличия распределений от нормального.

Результаты

Оценку эффективности проведённого лечения рассматривали по двум критериям: 1) клинической эффективности и 2) уровням нежелательных явлений.

Группа 1. Полученные результаты лечения пациентов группы 1 были оценены в подгруппах, выделенных по степени онкологического риска. Так, в подгруппе пациентов с низкой степенью онкологического риска снижение ПСА крови ниже порогового значения и отсутствие его достоверного роста за период наблюдения отмечено у 87,5% (28 больных), в подгруппе средней степени онкологического риска — в 65,6% случаев (21 пациент), высокой степени — в 27,7% случаев (5 пациентов). У 34,1% (28) пациентов лечение было неэффективно, 21 из них выполнена повторная ультразвуковая абляция простаты, 7 — получили в последующем ДЛТ.

Среди нежелательных явлений отмечены недержание мочи (18,7%), стриктура

уретры \ склероз шейки мочевого пузыря (14,3%), уретрит / эпидидимит (15,4%), тазовые боли (5,5%), уретро-ректальные свищи (2,2%), эякуляторная дисфункция (97,8%), эректильная дисфункция (74%).

Полученные результаты заставили нас отказаться от применения метода у пациентов с исходным уровнем ПСА крови выше 20 нг/мл и местно-распространённой формой заболевания.

Группа 2. Через 1 – 3 месяца после лечения средние показатели уровня nadir'a ПСА составили $0,21 \pm (0,04 - 0,5)$ нг/мл, причём у всех пациентов был достигнут прогностически благоприятный уровень ПСА крови (менее 0,5 нг/мл). За время наблюдения отмечено увеличение среднего уровня ПСА крови до $0,42 \pm (0,04 - 2,2)$ нг/мл. Биохимический рецидив, согласно «Штутгартскому определению», отмечен у 9 пациентов. При контрольной биопсии у 6 пациентов подтверждён местный рецидив, в связи с чем четверым был проведён повторный сеанс HIFU. Пятерым пациентам назначена адъювантная гормональная терапия. Таким образом, суммарная эффективность проведённого лечения у пациентов в группе 2 при данных сроках наблюдения составила 86,2%.

Временное стрессовое недержание мочи отмечено в 16,9% случаев, стриктура уретры / склероз шейки мочевого пузыря — в 9,2%, эякуляторная дисфункция — в 100%.

Обсуждение

Клиническая эффективность. Максимальное снижение уровня (надир) ПСА в крови пациентов, пролеченных при помощи ультразвуковой абляции простаты, происходит через 2 – 6 (в среднем 4,5) месяцев после сеанса [5]. Исторически оценка значимого виража ПСА после HIFU-терапии претерпела несколько периодов. На этапе внедрения метода в клиническую практику критерии эффективности проведённого лечения были не очень строгие: надир ПСА < 4 нг/мл и отрицательные результаты контрольной биопсии простаты [6, 7]. В дальнейшем A. Gelet et al. (2000) ужесточили требования к результатам HIFU-терапии и предложили считать неэффективным лечение в случае трёх последующих повышений уровня ПСА $\geq 0,75$ нг/мл в год в сочетании с положительной контрольной биопсией [8].

Французская ассоциация урологов [9] приняла следующие критерии успеха проведенной HIFU — надир ПСА < 1 нг/мл с отсутствием дальнейшего роста данного показателя. В данном случае проведение биопсии простаты не рекомендовалось. Биохимическим рецидивом следовало считать трёхкратное последовательное повышение уровня ПСА в течение 3 месяцев. Для пациентов после HIFU-терапии также пытались применить критерий ASTRO [10] и критерий Phoenix [11, 12], предназначенные для оценки результатов ДЛТ — надир ПСА + 2 нг/мл.

Однако все предложенные и используемые методы не удовлетворяли имеющимся реалиям у пациентов, наблюдаемых после HIFU-терапии. В 2009 году на совещании ведущих специалистов метода HIFU из Европы, Канады и США, проведенного в г. Штутгарт (Германия), на основании анализа накопленного мирового опыта лечения пациентов и проведенных клинических исследований было предложено следующее определение критерия рецидива после HIFU-терапии. Биохимическим рецидивом считается повышение уровня ПСА крови выше надир на 1,2 нг/мл. Оно получило название «Штутгартского определения (s. Stuttgart definition)» [4]. В настоящее время данный параметр активно используется большинством специалистов HIFU-терапии и на данном отрезке времени считается наиболее точным и приемлемым.

Немаловажным моментом является определение уровня прогностически благоприятного надир ПСА. Ряд авторов предлагает оценивать этот уровень в 0,2 нг/мл, отмечая редкую частоту возникновения рецидива заболевания [13, 14]. К примеру, в исследовании по оценке результатов лечения 115 пациентов отмечено, что рецидив заболевания при достижении такого уровня надир ПСА составил 11% за 6 месяцев наблюдения [14]. Другие авторы рекомендуют пользоваться уровнем ПСА 0,5 нг/мл [15, 16], справедливо полагая, что добиться полного исчезновения ткани ПР при данном методе лечения практически невозможно и достичь практически нулевого уровня надир ПСА можно лишь у небольшой части пролеченных пациентов.

Местный рецидив заболевания определяется наличием «положительных» биоптатов, полученных при контрольной биопсии

ПР, проводимой либо по поводу возникшего биохимического рецидива заболевания, либо в плане послеоперационного обследования. Выполнение данного исследования ранее 6 месяцев после перенесенного сеанса HIFU-терапии нецелесообразно в связи с возможными «ложно-положительными» результатами. Необходимо отметить, что биопсия у данной категории пациентов сопряжена с определенными техническими сложностями в связи с малым объемом ПР (как правило, < 10 см³) и значительной её плотностью (зачастую, приводящей к «осечкам» срабатывания биопсийного пистолета и искривлению пункционной иглы). Обычно количество биоптатов не превышает 6, поэтому интерпретировать полученные результаты следует с учётом данных особенностей и при несоответствии биохимических и местных признаков рецидива заболевания выполнять повторную биопсию.

Необходимо подчеркнуть, что все вышесказанное относится к ультразвуковой абляции простаты, выполненной в качестве монотерапии (без сочетания с гормональной терапией). Одним из перспективных, малоинвазивных и малозатратных методов мониторинга пациентов, перенесших HIFU-терапию, является цветное доплеровское картирование (ЦДК). Данное исследование позволяет определить имеющиеся участки кровообращения в «пролеченной» железе, что, в принципе, не должно иметь место в случае технически полноценно выполненной УЗ-абляции. Данные ЦДК могут служить косвенным показанием к проведению контрольной биопсии ПР и указать наиболее проблемные участки простаты, из которых следует произвести забор материала прежде всего. По литературным данным, применение данного вида исследования позволяет значительно улучшить диагностику рецидива заболевания [15].

Побочные эффекты HIFU и меры по их устранению. Наиболее частым осложнением (или, лучше сказать, особенностью метода) является острая задержка мочеиспускания, связанная с отёком предстательной железы, развивающимся непосредственно после проведения лечения практически у всех пациентов, в связи с чем мочевой пузырь в послеоперационном периоде в обязательном порядке дренируется либо путем катетеризации, либо путём выполнения цистостомии. Длительность катетеризации,

достаточная для восстановления мочеиспускания, обычно не превышает 7 суток. В случае выполнения цистостомии (либо в до- либо в послеоперационном периоде) дренаж удаляется после его «тренировки» через 4 недели. Наиболее рациональным является выполнение пункционной цистостомии под контролем УЗИ.

Вторым по частоте осложнением является временное стрессовое недержание мочи, возникающее по данным разных авторов от 9,9 до 34,3% [12, 17]. Как правило, оно самостоятельно проходит в течение нескольких недель, максимум месяцев, самостоятельно или под воздействием медикаментозного лечения. В ряде случаев встречается постоянное стрессовое недержание, одним из эффективных методов лечения которого является имплантация искусственного сфинктера уретры.

Одним из осложнений является необходимость в проведении эндоскопического вмешательства в послеоперационном периоде. Она связана, прежде всего, с развитием склероза шейки мочевого пузыря или стриктуры мембранозного отдела уретры. Первый вариант осложнения встречается только у пациентов, которым предвари-

тельная ТУРП не проводилась. В последнем случае причиной возникновения патологического процесса являются воспалительные изменения в уретре, вызванные, прежде всего, нахождением катетера в мочевом пузыре в послеоперационном периоде. По данным урологической клиники МОНИКИ, ряд профилактических мероприятий (предварительная ТУРП интраоперационная антибактериальная терапия, применение импрегнированных серебром уретральных катетеров) могут значительно снизить частоту развития данных осложнений (воспалительных) с 14,3% практически до нуля и, соответственно, частоту эндоскопических вмешательств с 14,3 до 8,0%.

Тазовые боли встречаются достаточно редко (до 5,7% случаев) и исчезают через несколько месяцев после сеанса ультразвуковой абляции [12]. Нарушение эякуляции является закономерным явлением при данном виде лечения.

Наиболее тяжёлыми осложнением HIFU-терапии является развитие уретроректального свища. И хотя процент данного осложнения, и по нашим данным, и по данным литературы [12], относительно невелик (1,25 – 2,2%), что обусловлено прежде всего

Таблица 3. Осложнения HIFU
Table 3. Complications of HIFU

Осложнения Complications	Собственные данные Study data		Ю.Г. Аляев с соавт. [17] Yu.G. Alyaev et al. [17]	A. Blana et al. [12]
	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2		
Недержание мочи Incontinence				
временное <i>transient</i> , %	15,4	16,9	9,9	34,30
постоянное <i>permanent</i> , %	3,3	–		5,70
Стриктура уретры, склероз шейки мочевого пузыря, % <i>Urethral stricture, bladder neck sclerosis</i> , %	14,3	9,2	8,9	13,60
Уретрит, эпидидимит, % <i>Urethritis, epididymitis</i> , %	15,4	–	14,8	7,10
Тазовые боли, % <i>Pelvic pain</i> , %	5,5	–	1	5,70
Уретро-ректальные свищи, % <i>Urethral-rectal fistulas</i> , %	2,2	–	–	1,25
Эякуляторная дисфункция <i>Ejaculatory dysfunction</i> , %	97,8	100,0	100,0	100,00
Эректильная дисфункция, % <i>Erectile dysfunction</i> , %	74,0	n/a	62,5	43,20

существующей системой безопасности аппарата (постоянный контроль за расположением, толщиной и температурой стенки прямой кишки во время лечения, прекращение лечебного процесса при малейшем изменении положения тела пациента и ряд других), именно это осложнение является наиболее серьёзным в силу резкого снижения качества жизни пациента, а также потребностью в проведении сложного, длительного и зачастую малоэффективного лечения. Как правило, наблюдаемые нами пациенты, у которых развилось данное осложнение, имели либо осложняющее течение основного заболевания, либо различные заболевания толстого кишечника, все они перенесли минимум два сеанса HIFU-терапии. Мы видим меры по уменьшению частоты данного осложнения прежде всего в более тщательном отборе пациентов к данному методу лечения.

Осложнения у пациентов групп 1 и 2 в сравнении с литературными данными представлены в таблице 3.

Таким образом, на основании анализа опыта нами были определены меры, позволяющие повысить эффективность лечения методом HIFU-терапии и снизить количество побочных эффектов. К ним относятся следующие:

- более строгий отбор пациентов (пациенты с локализованным раком простаты низкой и средней степени онкологического риска, пациенты без заболеваний толстого кишечника);
- проведение предварительной ТУРП и/или гормональной терапии, позволяющих добиться малых размеров предстательной железы (максимум до 20 – 25 см³), что способствует полноценному интраоперационному воздействию на всю ткань предстательной железы;
- увеличение минимального расстояния до апекса предстательной железы (зоны

безопасности с 4 мм до 6 мм), позволяющее снизить частоту развития недержания мочи (прежде всего постоянной формы) в послеоперационном периоде;

- отказ от проведения «нерв-сберегающих» методик, повышающий эффективность лечения за счёт более полного воздействия прежде всего на периферические отделы предстательной железы;
- выполнение интраоперационной инфузионной антибактериальной терапии препаратами цефалоспоринового и фторхинолонового ряда, использование импрегнированных серебром уретральных катетеров.

Заключение

По нашему мнению, метод HIFU наиболее целесообразно выполнять пациентам с локализованным РП низкой и средней степени онкологического риска, без заболеваний толстого кишечника, пожилым людям с отягощённым соматическим статусом, а также отказывающимся от проведения радикальных методов лечения. Оценка первоначальных результатов побудила отказаться от проведения лечения данным методом пациентов как с местнораспространённым процессом, так и локализованным РП высокой степени риска. Подтверждением обоснованности таких выводов служит значительное улучшение клинических результатов, а также существенное уменьшение числа осложнений, полученных после HIFU у пациентов с низкой и средней степенью онкологического риска. Строгий отбор пациентов, а также ряд мер по оптимизации лечебного процесса могут существенно повысить эффективность метода HIFU-терапии, а самое главное — резко снизить частоту возможных побочных эффектов либо полностью их избежать.

Литература

1. Переверзев А.С., Коган М.И. *Рак простаты*. Харьков: «Факт»; 2004.
2. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, Armitage JN, Scott R, Callear J, Illing R, Kirkham A, Freeman A, Ogden C, Allen C, Emberton M. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer*. 2009;101(1):19-26. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605116.

References

1. Pereverzev A.S., Kogan M.I. *Rak prostaty*. Har'kov: «Fakt»; 2004. (In Russ.).
2. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, Armitage JN, Scott R, Callear J, Illing R, Kirkham A, Freeman A, Ogden C, Allen C, Emberton M. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer*. 2009;101(1):19-26. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605116.

3. Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG. Is there an optimal management for localized prostate cancer? *Clin Interv Aging*. 2010;5:187-97. DOI: 10.2147/cia.s6555.
4. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, Murat FJ, Pasticier G, Rebillard X, Rewcastle JC, Robertson CN, Thuroff S, Ward JF. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int*. 2009;104(8):1058-62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x.
5. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol*. 2007;51(2):381-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.04.012.
6. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, Cathignol D, Dubernard JM. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol*. 1996;29(2):174-83. PMID: 8647143.
7. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol*. 1999;161(1):156-62. PMID: 10037389.
8. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouvière O, Lasne Y, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol*. 2000;14(6):519-28. DOI: 10.1089/end.2000.14.519. Erratum in: *J Endourol*. 2000;14(8):697. PMID: 10954310.
9. Richaud P, Moreau JL, Beuzeboc P, Rébillard X, Villers A, Peyromaure M, Cornud F, Soulié M, Davin JL; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Suivi du cancer de la prostate [Follow-up of prostate cancer. Guidelines of the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie]. *Prog Urol*. 2005;15(4):586-92. (In French). PMID: 16459666.
10. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(4):439-43. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500901.
11. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology*. 2008;72(6):1329-33; discussion 1333-4. DOI: 10.1016/j.urology.2008.06.062.
12. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, Gelet A. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53(6):1194-201. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.062.
13. Ripert T, Azémar MD, Ménard J, Barbe C, Messaoudi R, Bayoud Y, Pierrelvelcin J, Duval F, Staerman F. Six years' experience with high-intensity focused ultrasonography for prostate cancer: oncological outcomes using the new 'Stuttgart' definition for biochemical failure. *BJU Int*. 2011;107(12):1899-905. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09710.x.
14. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int*. 2006;98(3):537-9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06297.x.
3. Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG. Is there an optimal management for localized prostate cancer? *Clin Interv Aging*. 2010;5:187-97. DOI: 10.2147/cia.s6555.
4. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, Murat FJ, Pasticier G, Rebillard X, Rewcastle JC, Robertson CN, Thuroff S, Ward JF. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int*. 2009;104(8):1058-62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x.
5. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol*. 2007;51(2):381-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.04.012.
6. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, Cathignol D, Dubernard JM. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol*. 1996;29(2):174-83. PMID: 8647143.
7. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol*. 1999;161(1):156-62. PMID: 10037389.
8. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouvière O, Lasne Y, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol*. 2000;14(6):519-28. DOI: 10.1089/end.2000.14.519. Erratum in: *J Endourol*. 2000;14(8):697. PMID: 10954310.
9. Richaud P, Moreau JL, Beuzeboc P, Rébillard X, Villers A, Peyromaure M, Cornud F, Soulié M, Davin JL; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Suivi du cancer de la prostate [Follow-up of prostate cancer. Guidelines of the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie]. *Prog Urol*. 2005;15(4):586-92. (In French). PMID: 16459666.
10. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(4):439-43. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500901.
11. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology*. 2008;72(6):1329-33; discussion 1333-4. DOI: 10.1016/j.urology.2008.06.062.
12. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, Gelet A. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53(6):1194-201. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.062.
13. Ripert T, Azémar MD, Ménard J, Barbe C, Messaoudi R, Bayoud Y, Pierrelvelcin J, Duval F, Staerman F. Six years' experience with high-intensity focused ultrasonography for prostate cancer: oncological outcomes using the new 'Stuttgart' definition for biochemical failure. *BJU Int*. 2011;107(12):1899-905. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09710.x.
14. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int*. 2006;98(3):537-9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06297.x.

15. Кобзев Д.С. Мониторинг больных раком предстательной железы после лечения высокочастотным фокусированным ультразвуком: диссертация ... кандидата медицинских наук. Москва; 2009. Доступно по: <http://www.dslib.net/nefrologia/monitoring-bolnyh-rakom-predstatelnoj-zhelezy-posle-lechenija-vysokointensivnym.html>. Ссылка активна на 26.02.2022.
16. Lee EW, Huang WC. Minimally invasive ablative therapies for definitive treatment of localized prostate cancer in the primary setting. *Prostate Cancer*. 2011;2011:394182. DOI: 10.1155/2011/394182.
17. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Безруков Е.А., Григорян В.А., Амосов А.В., Чалый М.Е., Кобзев Д.Н., Брук Ю.Ф., Шестиперов П.А. Лечение рака простаты методом высокочастотного фокусированного ультразвука (HIFU) на аппарате «Ablatherm». *Урология*. 2007;(6):39-45. eLIBRARY ID: 9920195.
15. Kobzev D.S. *Monitoring bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy posle lechenija vysokointensivnym fokusirovannym ul'trazvukom* [dissertation] Moskva; 2009. (In Russ.). Available at: <http://www.dslib.net/nefrologia/monitoring-bolnyh-rakom-predstatelnoj-zhelezy-posle-lechenija-vysokointensivnym.html>. Accessed Feb. 26, 2022.
16. Lee EW, Huang WC. Minimally invasive ablative therapies for definitive treatment of localized prostate cancer in the primary setting. *Prostate Cancer*. 2011;2011:394182. DOI: 10.1155/2011/394182.
17. Alyaev Yu.G., Krupinov G.E., Bezrukov E.A., Grigoryan V.A., Amosov A.V., Chaly M.E., Kobzev D.N., Bruk Yu.F., Shestiperv P.A. Treatment of prostatic cancer with high intensity focused ultrasound (HIFU) using Ablatherm® device. *Urologiya*. 2007;(6):39-45. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9920195.

Сведения об авторах

Константин Витальевич Поздняков — кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9665-8074>
e-mail: urologymoniki@yandex.ru

Владимир Викторович Базаев — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры урологии ФУВ, ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5421-8900>
e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Валерий Викторович Дутов — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой урологии ФУВ, ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3539-441X>
e-mail: valeriy.dutov.52@mail.ru

Information about the authors

Konstantin V. Pozdniakov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof. (Docent), Dept. of Urology, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute
Moscow, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-9665-8074>
e-mail: urologymoniki@yandex.ru

Vladimir V. Bazaev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Leading Researcher, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute
Moscow, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-5421-8900>
e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Valeriy V. Dutov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Urology, Leading Researcher, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute
Moscow, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-3539-441X>
e-mail: valeriy.dutov.52@mail.ru

УДК 616.62-007.271-089.844
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-52-59>



УВ-пластика при лечении пациентов с рецидивирующим стенозом шейки мочевого пузыря

© Сергей В. Попов^{1,2}, Игорь Н. Орлов^{1,3}, Алексей В. Цой¹, Тимур М. Топузов¹, Дарья Ю. Чернышева^{1,4}

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России
191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Аннотация

Введение. Стеноз шейки мочевого пузыря (СШМП) является поздним осложнением оперативного вмешательства по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Доступные методы эндоскопической коррекции при первичном СШМП имеют ограниченную эффективность, тогда как в рецидивирующих случаях их применение вовсе не приводит к удовлетворительным результатам. Одним из методов коррекции рецидивирующего СШМП является УВ-пластика шейки мочевого пузыря (ШМП).

Цель исследования. Оценка результатов лечения пациентов с рецидивирующим СШМП с помощью эндовидеохирургической УВ-пластики ШМП.

Материалы и методы. Нами проведён ретроспективный анализ результатов лечения 8 пациентов с рецидивирующим СШМП, которым выполнена эндовидеохирургическая УВ-пластика ШМП в урологическом отделении №1 СПб ГБУЗ Клинической больницы Святителя Луки с 2019 по 2021 год.

Результаты. Всем 8 пациентам успешно выполнена эндовидеохирургическая УВ-пластика шейки мочевого пузыря. Средний показатель максимальной скорости потока мочи до операции составил 3,7 (1,8 – 5,7) мл/с, через 6 месяцев после операции — 21,4 (16,7 – 24,1) мл/с. Средний балл опросника I-PSS до операции составил 20,5 (17,0 – 24,0) через 6 месяцев после операции — 7,1 (5,0 – 9,0). Не зарегистрировано ни одного случая стрессового недержания мочи de-novo.

Заключение. Эндовидеохирургическая УВ-пластика ШМП может являться эффективным и безопасным методом лечения пациентов с рецидивирующим СШМП. Однако для получения отдалённых результатов необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; осложнения стеноза шейки мочевого пузыря; УВ-пластика

Аббревиатуры: доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ); стеноз шейки мочевого пузыря (СШМП); шейка мочевого пузыря (ШМП)

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: С.В. Попов — научное руководство, критический обзор; И.Н. Орлов, А.В. Цой — концепция и разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Т.М. Топузов, Д.Ю. Чернышева — сбор, анализ и статистическая обработка данных; обзор литературы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Алексей Валерьевич Цой; e-mail: alekseystoy93@gmail.com

Поступила в редакцию: 07.12.2021. **Принята к публикации:** 08.02.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Попов С.В., Орлов И.Н., Цой А.В., Топузов Т.М., Чернышева Д.Ю. УВ-пластика при лечении пациентов с рецидивирующим стенозом шейки мочевого пузыря. *Вестник урологии*. 2022;10(1):52-59. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-52-59.

UV-plasty in the treatment of patients with recurrent bladder neck stenosis

© Sergey V. Popov^{1,2}, Igor N. Orlov^{1,3}, Alexey V. Tsoy¹, Timur M. Topuzov¹,
Daria Yu. Chernysheva^{1,4}

¹ St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital
Russian Federation, 194044, St. Petersburg, 46 Chugunnaya St.

² Kirov Military Medical Academy
Russian Federation, 194044, St. Petersburg, 37A Academician Lebedev St.

³ Mechnikov North-Western State Medical University
Russian Federation, 191015, St. Petersburg, 41 Kirochnaya St.

⁴ St. Petersburg State University
Russian Federation, 199034, St. Petersburg, 7-9 Universitetskaya Qy.

Abstract

Introduction. Bladder neck stenosis (BNS) is a late complication of surgical treatment for benign prostatic hyperplasia. Available methods of endoscopic correction in primary BNS have limited effectiveness, while in recurrent cases their use does not lead to satisfactory results at all. YV-plasty of the bladder neck (BN) is one of the available methods of treatment for recurrent BNS.

Objective. To evaluate the treatment results of patients with recurrent BNS using endovideoscopic YV-plasty of the BN.

Materials and methods. We retrospectively analyzed the treatment results of 8 patients with recurrent BNS who underwent endovideoscopic YV-plasty of the BN in the Urology Division No.1 of the St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital from 2019 to 2021.

Results. Endovideoscopic YV-plasty of the bladder neck was successfully performed in all 8 patients. The mean preoperative Qmax was 3.7 ml/s (1.8 – 5.7). At 6 months after surgery, the mean Qmax was 21.4 mL/s (16.7-24.1). The mean preoperative I-PSS score was 20.5 (17-24). The mean I-PSS score 6 months after surgery was 7.1 (5.0 – 9.0). No cases of de-novo stress urinary incontinence were registered.

Conclusions. Endovideoscopic YV-plasty of the BN may be an effective and safe method of treatment of patients with recurrent BNS. However, further studies are needed to obtain long-term results.

Keywords: benign prostate hyperplasia; bladder neck stenosis; complications; YV-plasty

Abbreviations: bladder neck (BSC); bladder neck stenosis (BNS); benign prostatic hyperplasia (BPH)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Author's contribution: S.V. Popov — supervision, critical review; I.N. Orlov, A.V. Tsoy — study concept and design, drafting the manuscript; T.M. Topuzov, D.Yu. Chernysheva — data acquisition; data analysis; statistical data processing; literature review.

✉ **Corresponding author:** Alexey Valeryevich Tsoy; e-mail: alekseytsoy93@gmail.com

Received: 12/07/2021. **Accepted:** 02/08/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Popov S.V., Orlov I.N., Tsoy A.V., Topuzov T.M., Chernysheva D.Yu. YV-plasty in the treatment of patients with recurrent bladder neck stenosis. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):52-59. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-52-59.

Введение

Стеноз шейки мочевого пузыря (СШМП) — это осложнение, возникающее после хирургического вмешательства по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), подразумевающее сужение мочеиспускательного канала на уровне шейки мочевого пузыря (ШМП), приводящее к развитию симптомов и признаков инфравезикальной обструкции [1, 2]

Статистические данные по распространённости данной патологии остаются неясными. Однако известно, что эпидемиологические показатели данной патологии снизились за последние 20 лет [3, 4, 5, 6].

Так, по данным В.В. Базаева и соавт. (1988), частота СШМП достигала 24,8% [7]. В 2005 году Y.H Lee et al. сообщили о вероятности развития СШМП после оперативных вмешательств в 20% [3]. Позже в исследовании G. Primiceri et al. от 2017 года частота возникновения СШМП не превышала 9,6% после фотоселективной вапоризации предстательной железы, в то время как частота СШМП после биполярной трансуретральной резекции предстательной железы составила 4,9% [5].

Тенденцию к снижению частоты СШМП после лечения пациентов с ДГПЖ можно объяснить значительным уменьшением количе-

ства выполняемых открытых оперативных вмешательств, сопровождающихся высокой травматичностью [8, 9]. Несмотря на это, стоит отметить, что ни один из ныне доступных малоинвазивных методов лечения не лишён осложнения в виде СШМП [5].

Существующие методы эндоскопического лечения СШМП, по данным литературы, имеют различную степень эффективности [10]. Эндоскопическая инцизия, резекция имеют относительно удовлетворительную эффективность при первичном возникновении СШМП, однако в рецидивных случаях эффективность данных методов значительно снижается с каждым последующим оперативным вмешательством [11, 12, 13].

Одним из рациональных методов лечения рецидивирующего СШМП является УВ-пластика шейки мочевого пузыря [14].

Цель исследования: оценка эффективности УВ-пластики в лечении пациентов с рецидивирующим стенозом шейки мочевого пузыря.

Материалы и методы

Нами проведён проспективный анализ результатов лечения 8 пациентов с рецидивирующим СШМП, которым выполнена эндовидеохирургическая УВ-пластика шейки мочевого пузыря в урологическом отделении №1 Клинической больницы Святителя Луки с 2019 по 2021 год.

Предоперационное исследование пациентов включало помимо стандартного клинического минимума оценку максимальной скорости мочеиспускания с определением объёма остаточной мочи; ретроградную и микционную цистоуретрографию; анализ крови на простатоспецифический антиген. При наличии подозрения на снижение сократительной функции и ёмкости мочевого пузыря выполняли комплексное уродинамическое исследование. До и после оперативного вмешательства пациенты заполняли опросник I-PSS (International Prostate Symptom Score) без присутствия врача.

Во время выполнения цистоуретроскопии оценивали синтопию таких анатомических структур, как наружный сфинктер мочевого пузыря, семенной бугорок, стенозированный участок шейки мочевого пузыря.

Успешным результатом операции являлось отсутствие необходимости приме-

нения любого инвазивного вмешательства (катетеризация, бужирование, трансуретральные вмешательства) через 3 месяца после операции.

Техника операции. Пациент укладывается в литотомическое положение. Эндовидеохирургическим способом выполняется внебрюшинный доступ к передней стенке мочевого пузыря и его шейке. После мобилизации указанных анатомических структур второй хирург трансуретральным доступом осуществляет лазерное рассечение тулиевым лазером FiberLase U2 (IPG Photonics Corp. IRE-Polus, Фрязино, РФ) [мощность — 1,5 Дж; частота — 23 Гц] стенозированной ШМП на XII часах условного циферблата (рис. 1). Указанное рассечение



Рисунок 1. Трансуретральное лазерное рассечение шейки мочевого пузыря на XII часах условного циферблата под визуальным контролем со стороны предпузырного пространства

Figure 1. Transurethral laser incision of the bladder neck at the conventional 12-hours dial under visual control from the prevesical space

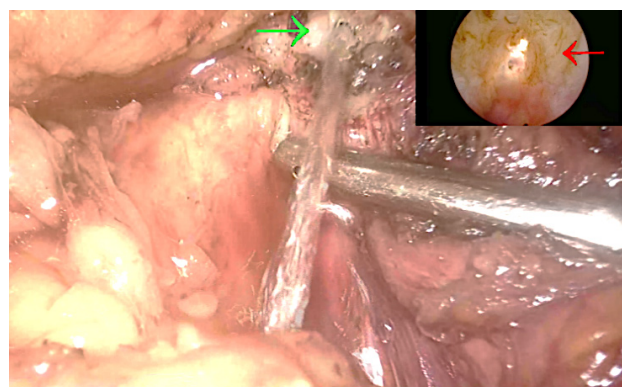


Рисунок 2. Появление струи ирригационной жидкости в месте лазерного рассечения шейки мочевого пузыря

Figure 2. Appearance of a jet of irrigation fluid at the site of laser incision of the bladder neck

выполняется до момента появления ирригационной жидкости в предпузырном пространстве (рис. 2). Таким образом, образовавшийся дефект в шейке мочевого пузыря служит ориентиром для дальнейшего срединного рассечения стенозированного участка ШМП. Далее указанный разрез продолжают в двух направлениях на V и VII часов условного циферблата (Y-образно) (рис. 3). Сформированный треугольный лоскут, вершина которого направлена в сторону простатического отдела уретры, сшивается V-образно (рис. 4). Предпузырное пространство дренируют в течение суток. Уретральный катетер удаляется на 7-е сутки после выполнения цистографии.



Рисунок 3. Y-образное рассечение шейки мочевого пузыря и передней стенки мочевого пузыря с формированием лоскута

Figure 3. Y-shaped incision of the bladder neck and anterior bladder wall with flap formation

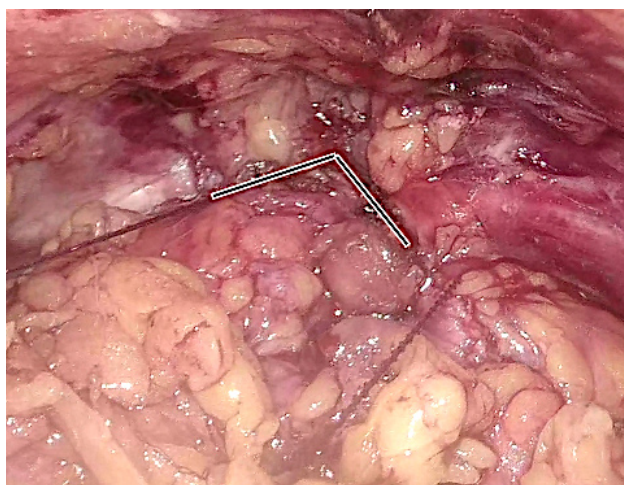


Рисунок 4. V-образное ушивание шейки мочевого пузыря с передней стенкой мочевого пузыря

Figure 4. V-shaped suturing of the bladder neck with the anterior bladder wall

Методы статистического анализа. При анализе результатов исследования использовали описательные статистические методики при помощи IBM SPSS Statistica 25 (StatSoft Inc., IBM SPSS Corp., Tusla, CA, США).

Результаты

Восьми пациентам успешно выполнена эндовидеохирургическая YV-пластика шейки мочевого пузыря. У всех пациентов в анамнезе выполнялось эндоскопическое вмешательство по поводу ДГПЖ с последующим возникновением СШМП. Характерной клинической особенностью данного осложнения являлось наличие периода удовлетворительного мочеиспускания после эндоскопического вмешательства с постепенным нарастанием обструктивной симптоматики. Срок возникновения СШМП после операции по поводу ДГПЖ составил от 11 до 14 недель. Срок возникновения рецидива — от 3 до 8 недель. Средний возраст прооперированных пациентов составил 68 (58 – 72) лет. 7 из 8 пациентов имели в анамнезе 2 и более эндоскопических вмешательств по поводу СШМП. Одному пациенту данный вид вмешательства выполнен сразу после первого рецидива. Средний объем кровопотери — 82 (50 – 150) мл. Средняя продолжительность операции составила 82 (57 – 121) минуты. У всех пациентов через 6 месяцев отмечено полное отсутствие обструктивных симптомов (средний Q_{max} — 21,4 мл/с). У 1 пациента через 14 месяцев зарегистрировано снижение Q_{max} до 12,1 мл/с без значимого увеличения объема остаточной мочи (25 мл). Ни в одном случае не отмечено возникновения стрессового недержания мочи de-novo. Тяжесть осложнений во всех случаях была ограничена I степенью по шкале Clavien-Dindo. Суммарные результаты представлены в таблице 1.

Обсуждение

В настоящее время лечение рецидивирующего СШМП остаётся нерешённой проблемой современной урологии. Эффективность бужирования, инцизии и резекции ШМП снижается с каждым последующим вмешательством [15]. Нередко короткие сроки безрецидивного периода приводят к необходимости перманентной деривации мочи [16].

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patients' demographics

Характеристика <i>Demographics</i>	Показатель <i>Indicator</i>
Количество пациентов, n <i>Number of patients, n</i>	8
Средний возраст, лет (min – max) <i>Average age, years (min – max)</i>	68 (58 – 72)
Количество эндоскопических операций, n (min – max) <i>Endoscopic procedures, n (min – max)</i>	2,3 (1,0 – 4,0)
Средняя кровопотеря, мл (min – max) <i>Average blood loss, ml (min – max)</i>	82 (50 – 150)
Срок наблюдения, месяцы (min – max) <i>Follow-up period, months (min – max)</i>	13,6 (7,0 – 20,0)
Средний Q_{max} до операции, мл/с (min – max) <i>Mean preoperative Q_{max} ml/sec (min – max)</i>	3,7 (1,8 – 5,7)
Средний Q_{max} через 6 месяцев, мл/с (min – max) <i>Mean Q_{max} after 6 months, ml/sec (min – max)</i>	21,4 (16,7 – 24,1)
Средний объем ОМ до операции, мл/с (min – max) <i>Mean preoperative PVR urine, ml/sec (min – max)</i>	143 (95 – 210)
Средний объем ОМ через 6 месяцев, мл/с (min – max) <i>Mean PVR urine after 6 months, ml/sec (min – max)</i>	14 (0 – 30)
Средний IPSS до операции, балл (min – max) <i>Average IPSS before surgery, pts (min – max)</i>	20,5 (17,0 – 24,0)
Средний IPSS через 6 месяцев, балл (min – max) <i>Average IPSS after 6 months, pts (min – max)</i>	7,1 (5,0 – 9,0)
Средний QoL до операции, балл (min – max) <i>Average QoL before surgery, pts (min – max)</i>	5 (4 – 6)
Средний QoL через 6 месяцев, балл (min – max) <i>Average QoL after 6 months, pts (min – max)</i>	2 (1 – 3)

Примечание: Q_{max} — максимальная скорость потока мочи; ОМ — остаточная моча; I-PSS — International Prostate Symptom Score; QoL — качество жизни, связанное с мочеиспусканием
Note: Q_{max} — maximum urine flow rate; PVR — post-void residual; IPSS—International Prostate Symptom Score; QoL — Quality of Life associated with urination

Низкая эффективность эндоскопических методов лечения диктует необходимость поиска иного способа решения данной проблемы. С этой целью В.В. Young ещё в 1953 году предложил оригинальную методику УВ-пластики при стенозе шейки мочевого пузыря [17]. Основная идея данного способа сводится к формированию хорошо васкуляризированного лоскута передней стенки мочевого пузыря, аугментацией суженного участка шейки мочевого пузыря. Несмотря на простоту предложенной методики данный способ получил своё практическое применение только с развитием роботической хирургии, которая позволяет прецизионно манипулировать в области шейки мочевого пузыря.

В нашей клинике данный способ реализован с помощью эндовидеохирургического подхода в модификации с трансуретральным доступом. Использование трансуретрального лазерного рассечения стенозированного участка значительно облегчает прецизионное рассечение шейки, что снижает травматизм окружающих тканей. Последний играет ключевую роль в развитии рубцовых процессов.

Основными недостатками данного исследования является небольшое количество пациентов в исследованной группе, а также ограниченный период наблюдения. Кроме того, отсутствие рецидива у пациентов не подтверждалось контрольной цистоскопией, а только неинвазивными исследованиями.

Заклучение

Предложенная нами модификация эндовидеохирургической YV-пластики шейки мочевого пузыря может явиться эффективным и безопасным методом лечения пациентов с рецидивирующим стенозом шейки мочевого пузыря, возникшим после

хирургического вмешательства по поводу ДГПЖ. Данный способ лечения не сопровождается значительными высокими интра- и послеоперационными осложнениями. Однако для оценки отдалённых результатов необходимо дальнейшее изучения с более длительным периодом наблюдения.

Литература

1. Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S1-7. DOI: 10.1016/j.urology.2013.09.009
2. Попов С.В., Орлов И.Н., Цой А.В., Чернышева Д.Ю. Стеноз шейки мочевого пузыря после хирургического лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Эпидемиология. Современные возможности лечения. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(1):100-107. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-100-107
3. Lee YH, Chiu AW, Huang JK. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate. *Urology*. 2005;65(3):498-503; discussion 503. DOI: 10.1016/j.urology.2004.10.082
4. Grechenkov A, Sukhanov R, Bezrukov E, Butnaru D, Barbagli G, Vasyutin I, Tivtikyan A, Rapoport L, Alyaev Y, Glybochko P. Risk factors for urethral stricture and/or bladder neck contracture after monopolar transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Urologia*. 2018;85(4):150-157. DOI: 10.1177/0391560318758195
5. Primiceri G, Castellan P, Marchioni M, Schips L, Cindolo L. Bladder Neck Contracture After Endoscopic Surgery for Benign Prostatic Obstruction: Incidence, Treatment, and Outcomes. *Curr Urol Rep*. 2017;18(10):79. DOI: 10.1007/s11934-017-0723-6
6. Talat M, Abdrabuh AM, Elhelali M, Elsotohi I, Eleweedy S. Safety and efficacy of transurethral vaporization of the prostate using plasma kinetic energy: Long-term outcome. *Urol Ann*. 2019;11(2):175-179. DOI: 10.4103/UA.UA_76_18
7. Базаев В.В., Трапезникова М.Ф. МАП. *Отдаленные осложнения аденомэктомии простаты*. 1988.
8. Kaynar M, Gul M, Kucur M, Çelik E, Bugday MS, Goktas S. Necessity of routine histopathological evaluation subsequent to bladder neck contracture resection. *Cent European J Urol*. 2016;69(4):353-357. DOI: 10.5173/ceju.2016.874
9. Kidd EA, Stewart F, Kassis NC, Hom E, Omar MI. Urethral (indwelling or intermittent) or suprapubic routes for short-term catheterisation in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD004203. DOI: 10.1002/14651858.CD004203.pub3
10. Ramirez D, Simhan J, Hudak SJ, Morey AF. Standardized approach for the treatment of refractory bladder neck contractures. *Urol Clin North Am*. 2013;40(3):371-80. DOI: 10.1016/j.ucl.2013.04.012
11. Simhan J, Ramirez D, Hudak SJ, Morey AF. Bladder neck contracture. *Transl Androl Urol*. 2014;3(2):214-20. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.04.09

References

1. Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S1-7. DOI: 10.1016/j.urology.2013.09.009
2. Popov S.V., Orlov I.N., Tsoy A.V., Chernysheva D.Yu. Bladder neck stenosis after surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. Epidemiology. Modern treatment options. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(1):100-107. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-100-107
3. Lee YH, Chiu AW, Huang JK. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate. *Urology*. 2005;65(3):498-503; discussion 503. DOI: 10.1016/j.urology.2004.10.082
4. Grechenkov A, Sukhanov R, Bezrukov E, Butnaru D, Barbagli G, Vasyutin I, Tivtikyan A, Rapoport L, Alyaev Y, Glybochko P. Risk factors for urethral stricture and/or bladder neck contracture after monopolar transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Urologia*. 2018;85(4):150-157. DOI: 10.1177/0391560318758195
5. Primiceri G, Castellan P, Marchioni M, Schips L, Cindolo L. Bladder Neck Contracture After Endoscopic Surgery for Benign Prostatic Obstruction: Incidence, Treatment, and Outcomes. *Curr Urol Rep*. 2017;18(10):79. DOI: 10.1007/s11934-017-0723-6
6. Talat M, Abdrabuh AM, Elhelali M, Elsotohi I, Eleweedy S. Safety and efficacy of transurethral vaporization of the prostate using plasma kinetic energy: Long-term outcome. *Urol Ann*. 2019;11(2):175-179. DOI: 10.4103/UA.UA_76_18
7. Bazaev B.B., Trapeznikova M.F. MAP. *Otdalennyye oslozhneniya adenomjektomii prostaty*. 1988. (In Russ.).
8. Kaynar M, Gul M, Kucur M, Çelik E, Bugday MS, Goktas S. Necessity of routine histopathological evaluation subsequent to bladder neck contracture resection. *Cent European J Urol*. 2016;69(4):353-357. DOI: 10.5173/ceju.2016.874
9. Kidd EA, Stewart F, Kassis NC, Hom E, Omar MI. Urethral (indwelling or intermittent) or suprapubic routes for short-term catheterisation in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD004203. DOI: 10.1002/14651858.CD004203.pub3
10. Ramirez D, Simhan J, Hudak SJ, Morey AF. Standardized approach for the treatment of refractory bladder neck contractures. *Urol Clin North Am*. 2013;40(3):371-80. DOI: 10.1016/j.ucl.2013.04.012
11. Simhan J, Ramirez D, Hudak SJ, Morey AF. Bladder neck contracture. *Transl Androl Urol*. 2014;3(2):214-20. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.04.09

12. Redshaw JD, Broghammer JA, Smith TG 3rd, Voelzke BB, Erickson BA, McClung CD, Elliott SP, Alsikafi NF, Presson AP, Aberger ME, Craig JR, Brant WO, Myers JB. Intralesional injection of mitomycin C at transurethral incision of bladder neck contracture may offer limited benefit: TURNS Study Group. *J Urol*. 2015;193(2):587-92. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.104
13. Furr J, Gelman J. Endoscopic Management of Urethral Stricture Disease and Bladder Neck Contractures. *J Endourol*. 2020;34(S1):S7-S12. DOI: 10.1089/end.2018.0317
14. Musch M, Hohenhorst JL, Vogel A, Loewen H, Kregge S, Kroepfl D. Robot-assisted laparoscopic Y-V plasty in 12 patients with refractory bladder neck contracture. *J Robot Surg*. 2018;12(1):139-145. DOI: 10.1007/s11701-017-0708-y
15. Pansadoro V, Emiliozzi P. Iatrogenic prostatic urethral strictures: classification and endoscopic treatment. *Urology*. 1999;53(4):784-9. DOI: 10.1016/s0090-4295-(98)00620-7
16. Spahn M, Kocot A, Loeser A, Kneitz B, Riedmiller H. Last resort in devastated bladder outlet: bladder neck closure and continent vesicostomy--long-term results and comparison of different techniques. *Urology*. 2010;75(5):1185-92. DOI: 10.1016/j.urology.2009.11.070
17. Young BW. The retropubic approach to vesical neck obstruction in children. *Surg Gynecol Obstet*. 1953;96(2):150-4. PMID: 13015363
12. Redshaw JD, Broghammer JA, Smith TG 3rd, Voelzke BB, Erickson BA, McClung CD, Elliott SP, Alsikafi NF, Presson AP, Aberger ME, Craig JR, Brant WO, Myers JB. Intralesional injection of mitomycin C at transurethral incision of bladder neck contracture may offer limited benefit: TURNS Study Group. *J Urol*. 2015;193(2):587-92. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.104
13. Furr J, Gelman J. Endoscopic Management of Urethral Stricture Disease and Bladder Neck Contractures. *J Endourol*. 2020;34(S1):S7-S12. DOI: 10.1089/end.2018.0317
14. Musch M, Hohenhorst JL, Vogel A, Loewen H, Kregge S, Kroepfl D. Robot-assisted laparoscopic Y-V plasty in 12 patients with refractory bladder neck contracture. *J Robot Surg*. 2018;12(1):139-145. DOI: 10.1007/s11701-017-0708-y
15. Pansadoro V, Emiliozzi P. Iatrogenic prostatic urethral strictures: classification and endoscopic treatment. *Urology*. 1999;53(4):784-9. DOI: 10.1016/s0090-4295-(98)00620-7
16. Spahn M, Kocot A, Loeser A, Kneitz B, Riedmiller H. Last resort in devastated bladder outlet: bladder neck closure and continent vesicostomy--long-term results and comparison of different techniques. *Urology*. 2010;75(5):1185-92. DOI: 10.1016/j.urology.2009.11.070
17. Young BW. The retropubic approach to vesical neck obstruction in children. *Surg Gynecol Obstet*. 1953;96(2):150-4. PMID: 13015363

Сведения об авторах

Сергей Валерьевич Попов — доктор медицинских наук, профессор; главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки»; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
e-mail: doc.popov@gmail.com

Игорь Николаевич Орлов — кандидат медицинских наук; заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки»; ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>
e-mail: doc.orlov@gmail.com

Алексей Валерьевич Цой — врач-уролог отделения урологии №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки»
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-6169-2539>
e-mail: alekseytsoy93@gmail.com

Тимур Марленович Топузов — кандидат медицинских наук; заведующий урологическим отделением №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки»
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>
e-mail: ttopuzov@gmail.com

Information about the authors

Sergey V. Popov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Kirov Military Medical Academy; Chief Medical Officer, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
e-mail: doc.popov@gmail.com

Igor N. Orlov — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Urology Division No.1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke Clinical Hospital; Assist., Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>
e-mail: doc.orlov@gmail.com

Alexey V. Tsoy — M.D.; Urologist, Urology Division No.1, St. Luke Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6169-2539>
e-mail: alekseytsoy93@gmail.com

Timur M. Topuzov — M.D., Cand.Sc. (Med); Urologist, Urology Division No.1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>
e-mail: ttopuzov@gmail.com

Дарья Юрьевна Чернышева — кандидат медицинских наук; врач-уролог отделения урологии №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки»; ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ г. Санкт-Петербург, Россия
e-mail: daria.chern@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0469-7007>

Daria Yu. Chernysheva - M.D., Cand.Sc. (Med); Urologist, Urology Division No.1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke Clinical Hospital; Assist., Dept. of Advanced Surgery, Medical Faculty, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: daria.chern@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0469-7007>

УДК 618.13/.14-007.42-089.844
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-60-69>



Трансвагинальная mesh-реконструкция передне-апикального пролапса: селективный подход к выбору импланта

© Олеся В. Снурницына¹, Александр Н. Никитин², Михаил В. Лобанов¹, Жасур Ш. Иноят¹, Леонид М. Рапопорт¹, Михаил Э. Еникеев¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»
123423, Россия, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2/44

Аннотация

Введение. Трансвагинальная mesh-реконструкция уrogenитального пролапса остаётся дискуссионным направлением в современной урогинекологии. С 2004 года мы наблюдали рост трансвагинальной mesh-хирургии, за которым после 2011 года последовал резкий спад в связи с ограничениями FDA, обусловленными несовершенством ранее выпускаемых протезов и методов их имплантации. Повышение эффективности и минимизация осложнений трансвагинальной mesh-хирургии находятся в авангарде исследователей в области современной урогинекологии.

Цель исследования. Оптимизировать показания к трансвагинальной mesh-коррекции при передне-апикальном пролапсе.

Материалы и методы. В исследование включены 375 пациенток с передне-апикальным пролапсом. Степень опущения оценивали при помощи POP-Q. При несостоятельности эндопельвикальной фасции таза, выраженном цистоцеле (Aa $\geq$ +1) и гистероптозе II – IV степени коррекцию осуществляли шестирукавым облегчённым полипропиленовым монофиламентным имплантом (n = 290) OPUR® («ABISS», Saint-Étienne, France). При невыраженном цистоцеле (Aa $\leq$ -1) и гистероптозе III – IV степени предпочитали заднюю сакроспинальную гистеропексию (n = 85) лентой CYRENE® («ABISS», Saint-Étienne, France); у 35 пациенток операцию комбинировали с передней кольпорафией; у 5 пациенток выполнена синхронная конизация / ампутация шейки матки. Осмотр проводили через месяц после операции и далее ежегодно. Рецидивом считали пролапс $\geq$ II степени. Срок наблюдения 67 пациенток составил более 4 лет.

Результаты. После имплантации протеза OPUR® у 6 женщин с гипертрофией / элонгацией шейки матки в сроки от 1 месяца до 3,5 лет выявили рецидив гистероптоза, у 4 пациенток — рецидив цистоцеле. Эффективность составила 96%. Послеоперационная ишурия выявлена у 9 пациенток, что связано с обширной диссекцией, гипотонией стенки мочевого пузыря на фоне хронической задержки мочи при выраженном цистоцеле. Мочеиспускание улучшилось в 88% наблюдений. В остальных — продолжены длительная медиаторная и заместительная гормональная терапия. При имплантации протеза CYRENE® выявлен 1 рецидив гистероптоза. Повреждений мочевого пузыря не отмечено. Острая задержка мочеиспускания, разрешившаяся после интриттирующей катетеризации, установлена в 1 наблюдении.

Заключение. Наличие двух вариантов трансвагинальных протезов для различных степеней и конфигураций уrogenитальных пролапсов позволяет осуществлять дифференцированный подход к их выбору. Оба протеза предполагают надёжную «реконструкцию-имитацию» крестцово-маточных связок путём сакро-спинальной гистеропексии. Операция при необходимости может быть дополнена передней кольпорафией. Превалирование переднего пролапса с несостоятельностью эндопельвикальной фасции таза требует более масштабной реконструкции, что может быть сравнительно безопасно и эффективно осуществлено путём имплантации 6-рукавного протеза OPUR®.

Ключевые слова: цистоцеле; гистероптоз; передне-апикальный пролапс; mesh-хирургия; пролапс тазовых органов

Аббревиатуры: Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q); Pelvic Organ Prolapse Distress

Inventory-20 (PFDI-20), Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7), Pelvic Organ Prolapse Incontinence Sexual Questionnaire-12 (PISQ-12); Trans-Obturator Tape (TOT); Tension-Free Vaginal Tape-obturator (TVT-O). U.S. Food and Drug Administration (FDA)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Протокол № 20-18 от 15 июля 2018 года).

Вклад авторов: О.В. Снурницына — написание статьи, сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме исследования; А.Н. Никитин — написание статьи; М.В. Лобанов — статистическая обработка и интерпретация данных; Ж.Ш. Иноятлов — написание статьи, сбор данных; О.Ю. Малинина — сбор данных; Л.М. Рапопорт, М.Э. Еникеев — концепция и дизайн исследования, научное редактирование текста.

✉ **Корреспондирующий автор:** Олеся Вячеславовна Снурницына; e-mail: sovdoctor@gmail.com

Поступила в редакцию: 27.10.2020. **Принята к публикации:** 11.01.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Снурницына О.В., Никитин А.Н., Лобанов М.В., Иноятлов Ж.Ш., Рапопорт Л.М., Еникеев М.Э. Трансвагинальная mesh-реконструкция передне-апикального пролапса: селективный подход к выбору импланта. *Вестник урологии*. 2022;10(1):60-69. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-60-69.

Transvaginal mesh-reconstruction of anterior apical prolapse: a selective implant choosing approach

© Olesya V. Snurnitsyna¹, Alexander N. Nikitin², Mikhail V. Lobanov¹, Zhasur Sh. Inoyatov¹, Leonid M. Rapoport¹, Mikhail E. Enikeev¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Russian Federation, 119991, Moscow, 2 bldg. 1 Bolshaya Pirogovskaya St.

² Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67 – Moscow Healthcare Department
Russian Federation, 123423, Moscow, 2/44 Salyama Adilya St.

Abstract

Introduction. Transvaginal mesh-reconstruction of urogenital prolapse remains a controversial trend in modern urogynecology. We have seen growth in transvaginal mesh surgery since 2004, followed by a sharp decline after 2011 due to FDA restrictions related to imperfections in previously available prostheses and implantation techniques. Improving the efficacy and minimizing complications of transvaginal mesh-surgery is at the forefront of research in the field of modern urogynecology.

Objective. To optimize the indications for transvaginal mesh-reconstruction of anterior apical prolapse.

Materials and methods. The study enrolled 375 patients with anterior apical prolapse. The grade of prolapse was assessed using POP-Q. In patients with endopelvic pelvic fascia insufficiency, severe cystocele (Aa $\geq$ +1) and hysteroptosis grade II – IV, the correction was carried out using the six-arm OPUR® («ABISS», Saint-Étienne, France). lightweight polypropylene monofilament implant (n = 290). When the cystocele was not prominent (Aa $\leq$ -1) and grade III – IV hysteroptosis, posterior sacrospinal hysteropexy was preferred with the CYRENE® («ABISS», Saint-Étienne, France) tape (n = 85). In 35 patients, the operation was combined with anterior colporrhaphy. In 5 patients, a simultaneous conization/amputation of the cervix was performed. The examination was performed 1 month after surgery and then annually. Prolapse $\geq$ grade II was as recurrent. The follow-up period of 67 patients was more than 4 years.

Results. After OPUR® prosthesis implantation, recurrent hysteroptosis was detected in 6 women with cervical hypertrophy / elongation within a period of 1 mo to 3.5 yr and cystocele in 4 patients. The efficacy was 96%. In 9 patients, an postoperative ischuria was found associated with extensive dissection and hypotension of the bladder wall due to chronic urinary retention in severe cystocele. Urination improved in 88% of cases. In the remaining cases, long-term mediator and hormone replacement therapy were continued. One recurrent hysteroptosis was observed during the implantation of the CYRENE® prosthesis. No damage to the bladder was observed. Acute urinary retention was detected in 1 case, which resolved after intermittent catheterization.

Conclusion. The availability of 2 types of transvaginal prostheses for various degrees and configurations of urogenital prolapses allows a differentiated approach to their choice. Both prostheses suggest reliable «reconstruction-imitation» of the sacroiliac ligament by sacrospinal hysteropexy. If necessary, the operation can be supplemented with anterior colporrhaphy. The prevalence of anterior prolapse with endopelvic fascia insufficiency requires more extensive reconstruction, which can be performed relatively safely and effectively by implantation of a 6-arm OPUR® prosthesis.

Keywords: cystocele; hysteroptosis; anterior apical prolapse; mesh-surgery; pelvic organ prolapse

Abbreviations: Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q); Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory-20 (PFDI-20), Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7), Pelvic Organ Prolapse Incontinence Sexual Questionnaire-12 (PISQ-12); Trans-Obturator Tape (TOT); Tension-Free Vaginal Tape-obturator (TVT-O). U.S. Food and Drug Administration (FDA)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Ethical approval. The study was approved by the Ethics Committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Protocol No. 20-18 dated 15 July, 2018).

Author's contribution: O.V. Snurnitsyna — data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; A.N. Nikitin — data interpretation, drafting the manuscript; M.V. Lobanov — data analysis, statistical data processing; Zh.Sh. Inoyatov — data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; O.Y. Malinina — data acquisition; L.M. Rapoport — research conception, research design development, scientific editing; M.E. Enikeev — supervision, research conception, research design development, scientific editing.

✉ **Corresponding author:** Olesya Vyacheslavovna Snurnitsyna; e-mail: sovdoctor@gmail.com

Received: 10/27/2020. **Accepted:** 01/11/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Snurnitsyna O.V., Nikitin A.N., Lobanov M.V., Inoyatov Zh.Sh., Rapoport L.M., Enikeev M.E. Transvaginal mesh-reconstruction of anterior apical prolapse: a selective implant choosing approach. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):60-69. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-60-69.

Введение

Трансвагинальная *mesh*-реконструкция урогенитального пролапса остаётся дискуссионным направлением в современной урогинекологии. Вслед за отмеченной в начале XXI века популяризацией применения сетчатых протезов во влагалищной хирургии пролапса последовал резкий спад. Ограничения U.S. Food and Drug Administration (FDA), выпущенные в 2011 году, стали закономерным ответом на возрастающее количество осложнений, сопровождающих эти методики [1]. Последние в большинстве наблюдений были обусловлены несовершенством ранее выпускаемых протезов и методик их имплантации [2], а также большим объёмом синтетического материала в зонах расположения сосудисто-нервных пучков. Недоверие к большинству популярных имплантов содействовало применению кустарных протезов [3], что также компрометировало методики.

Трансбдоминальная сакрокольпопексия, не являясь универсальной методикой для коррекции всех видов пролапсов, не смогла в должной мере компенсировать отказ от трансвагинальной *mesh*-хирургии. Дополнительными недостатками абдоминального доступа по сравнению с влагалищными операциями признаны сравнительная дороговизна методик, более длительный койко-день и более позднее возвращение женщин к повседневной активности [4].

В 2016 году FDA повторно согласовало применение трансвагинальной *mesh*-хирургии, оставляя за собой право регулярного контроля надлежащих характеристик протезов и качества их имплантации [5].

Передне-апикальный тазовый пролапс, предполагающий одновременное опущение матки, мочевого пузыря и стенок влагалища, является наиболее часто диагностированной разновидностью заболевания. Помимо изменений топографии влагалища, передне-апикальный пролапс проявляется стойкими симптомами гиперактивности мочевого пузыря. На поздних стадиях заболевания превалирует обструктивный компонент мочеиспускания, вплоть до ишурии. Попытки медикаментозной коррекции расстройств мочеиспускания на фоне клинически значимого опущения, как правило, не приносят должного удовлетворения ни пациентам, ни врачам [6]. Зачастую исключительно возвращение органов малого таза в физиологические позиции позволяет оптимизировать мочеиспускание и качество жизни [7].

Большое цистоцеле и значимые паравагинальные дефекты сегодня являются признанными показаниями к проведению трансвагинальных *mesh*-реконструкций переднего отдела тазового дна. В случае превалирования апикального пролапса над передним возможны иные варианты трансвагинальной коррекции. Наиболее изученным и надёжным является сакроспинальная гистеропексия доступом через заднюю стенку влагалища. В случае небольшого цистоцеле, в отличие от имплантации протезов, устанавливаемых через переднюю стенку влагалища, сакроспинальная гистеропексия зачастую позволяет без особых потенциальных рисков одновременно скорректировать оба вида пролапса [7]. Принимая во внимание неизбежное сосу-

ществование преимуществ и недостатков *mesh*-хирургии при коррекции практически любых видов уrogenитального пролапса, именно индивидуальный подход к лечению, базирующийся на определении формы и особенностей заболевания, представляется сегодня наиболее целесообразным. Объективное восприятие рисков, прямо пропорциональных ненадлежащему применению протезов различных объёмов и конструкций, позволит обезопасить методики.

Цель исследования: оптимизировать показания к трансвагинальной *mesh*-коррекции при передне-апикальном пролапсе.

Материалы и методы

В исследование включено 375 пациентов с передне-апикальным пролапсом. Степень опущения оценивали при помощи Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) Tool (табл. 1).

Таблица 1. Показатели POP-Q
Table 1. POP-Q indicators

Параметр <i>Parameter</i>	Медина, см <i>Medina, cm</i>
Aa	+ 1,9 [(+ 1,0) – (+ 2,4)]
Ba	+1,8 [(+1,3) – (+ 2,3)]
Ap,	-2,0 [(-1,4) – (-3,4)]
Bp	-2,2 [(-2,0) – (0,1)]
C	+ 2,1 [(+1,6) – (+2,9)]
D	-1,0 [(+1,4) – (-1,2)]
tvI	6,4 [5,9 – 8,7]

Предоперационное обследование включало анкетирование Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory-20 (PFDI-20), Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7), Pelvic Organ Prolapse Incontinence Sexual Questionnaire-12 (PISQ-12), гинекологический осмотр (в спокойном состоянии и при натуживании с проведением кашлевой пробы, а также кашлевой пробы с репозицией пролапса), стандартное предоперационное лабораторное обследование, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, определение объёма остаточной мочи, других органов малого таза, урофлоуметрию, микроскопическое исследование отделяемого из шейки матки и влагалища. В случае вы-

явления дилатации чашечно-лоханочной системы выполняли мульти-спиральную компьютерную томографию (МСКТ) почек, мочевого пузыря. В послеоперационном периоде боль оценивали по визуальной аналоговой шкале.

При несостоятельности эндопельвикальной фасции таза, значимом цистоцеле ($Aa \geq +1$) и гистероптозе II – IV степени коррекцию осуществляли шестипушковым облегчённым полипропиленовым монофиламентным имплантом ($n = 290$) OPUR® («ABISS», Saint-Étienne, France) (табл. 2; рис. 1).

Таблица 2. Характеристики импланта OPUR®
Table 2. OPUR® prosthesis parameters

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Indicator</i>
Материал <i>Material</i>	Полипропилен <i>Polypropylene</i>
Нить <i>Thread</i>	Монофиламент <i>Monofilament</i>
Вес, г/м² <i>Weight, g/m²</i>	22
Толщина, мм <i>Thickness, mm</i>	0,3
Диаметр нити, мкм <i>Yarn diameter, µm</i>	86
Диаметр поры, мкм <i>Pore diameter, µm</i>	75
Эластичность, % <i>Elasticity, %</i>	30
Покрытие <i>Coating</i>	Нет <i>No</i>

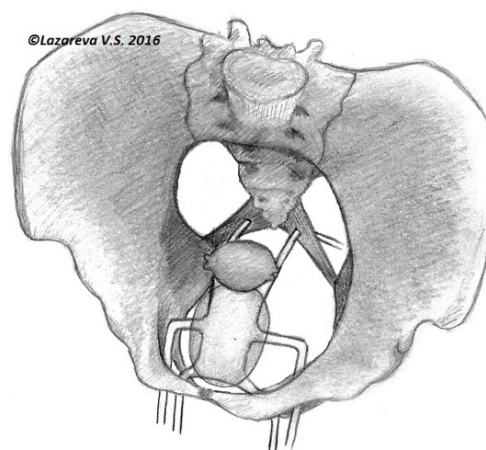


Рисунок 1. Положение протеза OPUR® в малом тазу
Figure 1. OPUR® prosthesis position into the pelvis

При невыраженном цистоцеле ($Aa \leq -1$) и гистероптозе III – IV степени предпочитали заднюю сакроспинальную гистеропексию лентой ($n = 85$) CYRENE® («ABISS», Saint-Étienne, France) (табл. 3; рис. 2); у 35 пациенток операцию комбинировали с передней кольпорафией; у 5 пациенток выполнена конизация / ампутация шейки матки.

Таблица 3. Характеристики протеза CYRENE®
Table 3. CYRENE® prosthesis parameters

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Indicator</i>
Материал <i>Material</i>	Биоинертный полипропилен <i>Bioinert polypropylene</i>
Длина, см <i>Length, cm</i>	20,0
Ширина, см <i>Width, cm</i>	4,5
Диаметр нити, мм <i>Filament diameter, mm</i>	0,15
Диаметр ячейки, мм <i>Mesh diameter, mm</i>	0,50
Средний вес, г/см ² <i>Average weight, g/cm²</i>	70,0
Доля просветов в общей площади <i>Proportion of gaps in the total area</i>	85,0
Выносливость на разрыв, Н <i>Tensile strength, H</i>	55,0
Растяжимость, % <i>Extensibility, %</i>	57,3



Рисунок 2. Лента CYRENE®
Figure 2. CYRENE® prosthesis

Обе методики — троакарные. Протез OPUR® устанавливали через поперечный разрез (в виде улыбки) передней стенки влагалища. Пары рукавов проводили через

передние и задние отделы obturatorных мышц и через сакроспинальные связки. Тело протеза помещали под «грыжу» мочевого пузыря. Торец протеза фиксировали к перешейку матки нерассасывающимися лигатурами. Лифтинг конструкции осуществляли после восстановления целостности пубоцервикальной фасции и слизистой влагалища.

Ленту CYRENE® имплантировали через заднюю стенку влагалища. После рассечения слизистой и ректовагинальной фасции осуществляли медиальную мобилизацию прямой кишки, тупую транслеваторную диссекцию седалищной ости и сакроспинальной связки. Манипуляцию осуществляли симметрично с обеих сторон. С помощью дополнительного небольшого разреза передней стенки влагалища осуществляли циркулярную фиксацию ленты к перешейку матки. В случае элонгации шейки выполняли её конизацию / ампутацию. Лифтинг конструкции выполняли после ушивания ректовагинальной фасции и слизистых оболочек влагалища.

Осмотр проводили через месяц после операции и далее ежегодно. Рецидивом считали пролапс $\geq$ II ст. Срок наблюдения 67 пациенток составил более 4 лет.

Методы статистического анализа. В исследовании для проведения анализа результатов использовали описательные статистические методики при помощи IBM® SPSS Statistics 23 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA).

Результаты

После имплантации протеза OPUR® у 6 (1,6%) женщин с гипертрофией / элонгацией шейки матки в сроки от 1 месяца до 3,5 лет выявили рецидив гистероптоза, у 4 (1,1%) пациенток — рецидив цистоцеле. «Тяжёлая матка» увеличивала давление на апикальные ленты, что провоцировало миграцию рукавов из элементов сакро-спинальной и сакро-бугорной связок или несостоятельность торцевой фиксации перешейка матки к протезу. После имплантации протеза CYRENE® (с передней кольпорафией или без таковой) выявлен 1 рецидив гистероптоза.

Болезненность в ягодичных областях, связанная с имплантацией протезов (как OPUR®, так и CYRENE®), носила умеренный характер. Лишь у 9 (2,4%) пациенток

по данным визуальной аналоговой шкалы боль оценивали как сильную, однако необходимости в назначении наркотических анальгетиков не было, боль купировали НПВС. Боль имела транзиторный характер и проходила в срок от 3 до 7 суток. Уже на 7-е сутки 243 (64,8%) пациентки оценивали свои болезненные ощущения не более, чем на 3 балла. Подавляющее большинство пациенток ($n = 348$), что составило 92,8%, через месяц отметили отсутствие боли. Лишь только 6 (1,6%) женщин оценили боль в 1 балл по визуальной аналоговой шкале к концу первого месяца после операции. У 334 (89,0%) пациенток боль была наиболее выражена в ягодицах, в местах выхода трансакроспинального стилета троакара.

У 43 (11,5%) пациенток выявлено недержание мочи. Из них скрытая форма недержания, выявленная только после репозиции пролапса, отмечена у 27 (62,8 %) женщин, а оставшиеся 16 (32,7%) пациенток имели «явную» форму стрессового недержания мочи. Из 27 пациенток со скрытой формой стрессовой инконтиненции, после коррекции пролапса стрессовая инконтиненция *de novo* выявлена у 25 (92,6%) женщин. А у 11 пациенток с явным недержанием мочи инконтиненция купировалась после операции по поводу пролапса.

Восьми женщинам в течение 3 – 12 месяцев после операции установлены среднеуретральные слинги — Trans-Obturator Tape и Tension-Free Vaginal Tape-obturator (TOT и TVT-O). В остальных наблюдениях пациентки использовали не более одной прокладки в сутки, в связи с чем от оперативного лечения воздерживались.

В 10 (2,7%) наблюдениях выявлена острая задержка мочеиспускания, потребовавшая катетеризации (9 случаев после OPUR®, 1 — после имплантации протеза CYRENE®). Ишурия преимущественно наблюдалась у пациенток с выраженным цистоцеле и преобладанием обструктивного мочеиспускания до операции. Максимальная длительность катетеризации — 9 суток.

В 2 (0,53%) наблюдениях после пластики шестирукавым имплантом OPUR® между протезом и мочевым пузырём образовались гематомы, объёмом до 70 мл, которые не потребовали дополнительного вмешательства; полная «резорбция-организация» в течение 4 месяцев.

У 4 (1,1 %) пациенток через 1 месяц после операции выявили протрузию имплантата. В 2 случаях применена местная заместительная гормональная терапия: интравагинальное введение эстриола сроком на 3 месяца. На фоне терапии отмечена эпителизация слизистой. В двух случаях консервативная терапия оказалась неэффективной, что потребовало иссечения нежизнеспособных краёв слизистой и удаления фрагмента сетки под местной анестезией. При контрольном осмотре данных за эрозии не получено ни в одном случае.

У 5 (1,3%) пациенток, где планировалась имплантация протеза OPUR®, мобилизация мочевого пузыря осложнилась повреждением последнего.

Обсуждение

Трансвагинальная *mesh*-хирургия — незаменимая опция при коррекции урогенитальных пролапсов. Это особенно явно проявилась существенным снижением количества операций за период с 2011 по 2016 год, когда использование протезов было ограничено FDA [1, 5].

Трансабдоминальная коррекция пролапса обладает рядом недостатков и ограничений. В частности, необходимость общего обезболивания существенно повышает операционно-анестезиологические риски у возрастной когорты пациенток [7]. Кроме того, методики не являются оптимальными при коррекции значимых паравагинальных дефектов и значительных цистоцеле [8]. Исследования свидетельствуют о сравнительно более низком койко-дне и стоимости лечения при трансвагинальной по сравнению с трансабдоминальной *mesh*-реконструкциях [9].

Большинство видов пролапса, особенно у старшей возрастной категории, не может быть компенсировано путём пластических операций с использованием собственных тканей. Частота рецидива после передней кольпорафии достигает 24 – 42% [10, 11]. Ряд исследований, направленных на сравнение эффективности лечения пролапса тазовых органов влагалищным доступом с использованием сеток и пластики собственными тканями, выявил, что анатомический результат выше в группе пациенток, которым применяли сетки, — 90,4% против 64,8%, соответственно [12, 13].

Таким образом, возвращение трансвагинальной *mesh*-хирургии в реестр видов лечения, одобренных FDA [5], было воспринято с должным пониманием и одобрением. Строгий контроль FDA за производством новых протезов вплоть до запрета на использование тех или иных моделей привёл к существенному уменьшению подобных предложений на рынке. При этом существенно возросло качество «продукта». Основные требования к современным *mesh*-конструкциям — надёжная фиксация матки и мочевого пузыря с соблюдением требований безопасности.

Современное поколение протезов разработано с учётом топографии сосудисто-нервных пучков, слепые этапы минимизированы, ввиду чего количество осложнений по сравнению с предыдущими поколениями имплантов стало на порядок меньше. Болезненности в проекции рукавов, как правило, не бывает. Отходят на второй план протезы, обладающие якорным или шовным механизмом фиксации. Рукавные протезы позволяют добиться максимального приспособления сетки к поддерживаемым органам, что, как правило, завершается к 2 – 3 неделям послеоперационного периода. Основная задача на предоперационном этапе — определить тип и особенности пролапса, превалирование того или иного компонента, взвесить потенциальные риски.

Нами в лечении пациенток пролапсом органов малого таза использованы два вида трансвагинальных протезов — OPUR® и CYRENE®.

При выраженном цистоцеле ($Aa \geq +1$) при несостоятельности эндопельвикальной фасции таза (значимых паравагинальных дефектах) и гистероптозе II – IV степени необходима *mesh*-технология, предоставляющая надёжную поддержку переднему отделу малого таза с одновременной адекватной апикальной фиксацией. Согласно нашему исследованию, протез OPUR® удовлетворяет этим требованиям.

При значимом преобладании гистероптоза над цистоцеле, элонгации шейки матки, имплантация ленты CYRENE® с протезированием-имитацией крестцово-маточных связок позволяет добиться хорошего функционального и анатомического результата. Апикальная репозиция позволяет осуществить синхронную коррекцию

цистоцеле и нивелировать симптомы нижних мочевых путей. В ряде наблюдений требуется синхронная передняя кольпорафия. Элонгация шейки матки может потребовать конизации / ампутации последней.

«Крупные» матки — относительное противопоказание к трансвагинальной *mesh*-хирургии. В этих наблюдениях более предпочтительным можем оказаться трансабдоминальный доступ-сакрокольпопексия с синхронной гистерэктомией.

Оба протеза предполагают надёжную реконструкцию крестцово-маточных связок путём сакро-спинальной гистеропексии. Тем не менее, особенности плетения протеза CYRENE® и механизм его фиксации к перешейку матки позволяют выдерживать большие провокационные апикальные нагрузки, что важно при соответствующих рисках. Сравнительно высокое расположение мочевого пузыря, характерное для невыраженного цистоцеле при одновременном гистероптозе III – IV степеней, повышает риски его повреждения при имплантации протезов через передний доступ, в связи с чем при подобных наблюдениях задняя интравагинальная *mesh*-коррекция урогенитального пролапса представляется более предпочтительной. Превалирование переднего пролапса с несостоятельностью эндопельвикальной фасции таза требует более масштабной реконструкции, что может быть сравнительно безопасно и эффективно осуществлено путём имплантации 6-рукавного протеза OPUR®.

С 2015 года подавляющее количество наблюдений проведено с использованием троакарной методики OPUR®. 6-рукавный протез OPUR® был разработан E. Delorme в 2008 году на основании детальных исследований анатомии и физиологии органов малого таза и тазового дна женщины. Для каждой пары рукавов протеза разработаны три стилета различных конфигураций, такие как передний трансобтураторный, задний трансобтураторный и транссакроспинальный. Стилеты сконструированы таким образом, чтобы при правильном проведении они формировали безопасные, всегда одинаковые каналы. В проекции проведения троакаров сосудисто-нервные пучки отсутствуют. Сам протез имеет три пары рукавов — передние трансобтураторные, задние трансобтураторные и апикальные (транссакроспинальные).

Из недостатков методики OPUR® нами выявлена сравнительно низкая эффективность при «крупных» матках, широких перешейках, что могло являться причиной рецидива гистероптоза. Одновременно отмечено появление технических сложностей диссекции мочевого пузыря и сравнительно высоких рисков его повреждения при незначительно выраженном цистоцеле. В 5 наблюдениях (1,3%) при попытке установки OPUR® выявлено повреждение мочевого пузыря. Осуществлено ушивание дефекта при контроле устья мочеточника (в одном наблюдении потребовалось стентирование верхних мочевых путей). В 4 наблюдениях операцию завершили трансвагинальной контралатеральной передней сакроспинальной гистеропексией, дополненной передней кольпорафией; в одном имплантация протеза OPUR была прекращена.

С 2018 года нами стал более широко применяться протез CYRENE®. Сакроспинальная гистеропексия известна уже давно. В 1997 году Р. Petros впервые выполнил заднюю интравагинальную слингопластику, обеспечивающую анатомическое восстановление первого уровня вагинальной поддержки (реконструкция-имитация крестцово-маточных связок) [7]. В 2009 году Е. Delorme разработана лента CYRENE®, предназначенная для протезирования (имитации) сакро-спинальных связок. Лента CYRENE® представляет собой протез, состоящий из полипропиленового макропористого моноволокна. Лента практически не растяжима. Основные характеристики приведены в таблице 3. Края сетки обрамлены округлёнными эластичными полипропиленовыми структурами.

В отличие от протеза OPUR® лента CYRENE® менее растяжима и обладает более прочной фиксацией в связочно-мышечных

массивах. Существенно меньший объём материала у протеза CYRENE® позволяет дополнительно снизить риски, связанные с потенциальной компрессией сосудисто-нервных пучков. При имплантации протеза CYRENE® требуется меньшая площадь диссекции, что закономерно сопровождается меньшей кровопотерей и снижением количества осложнений, связанных с чрезмерной мобилизацией мочевого пузыря, в частности послеоперационной ишурии. После установки протеза OPUR® ишурию наблюдали у 9 пациенток, после установки CYRENE® — единожды. Возможно предположить полиэтиологичное происхождение ишурии. Помимо гипотонии мочевого пузыря у пациенток с выраженным передне-апикальным пролапсом и наличием остаточной мочи существенная роль может принадлежать относительно объёмной мобилизации дна и стенок мочевого пузыря. По всей видимости, нейрогенный (динамический рефлекторный) компонент провоцирует послеоперационную задержку мочи. В нашем исследовании нарушения носили временный характер. Интермиттирующая катетеризация, применение медиаторных препаратов (солифенацин, мирабегрон) и активизация пациенток позволяли восстановить уродинамику нижних мочевых путей.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало целесообразность селективного подхода при выборе mesh-методик в коррекции передне-апикального пролапса. Наличие двух вариантов трансвагинальных протезов, а также техник и анатомических возможностей их имплантации для различных степеней и конфигураций урогенитальных пролапсов позволяет осуществлять дифференцированный подход к их выбору.

Литература

1. *Surgical mesh for the treatment of women with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence.* FDA Executive Summary; 2011.
2. Снурница О.В., Еникеев М.Э., Никитин А.Н., Рапорт Л.М., Еникеев Д.В., Цариченко Д.Г., Лобанов М.В., Абдусаламов А.Ф. Сравнение достоинств и недостатков 4- и 6-рукавных сетчатых протезов, применяемых в реконструктивной хирургии урогенитального пролапса у женщин. *Андрология и генитальная хирургия.* 2018;19(4):70-77. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-70-77.

References

1. *Surgical mesh for the treatment of women with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence.* FDA Executive Summary; 2011.
2. Snurnitsyna O.V., Yenikeev M.V., Nikitin A.N., Rapoport L.M., Enikeev D.V., Tsarichenko D.G., Lobanov M.V., Abdusalamov A.F. Comparison of advantages and disadvantages of 4- and 6-arm mesh prostheses in reconstructive surgery of the urogenital prolapse in women. *Andrology and Genital Surgery.* 2018;19(4):70-77. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-70-77.

3. Coelho SCA, Giraldo PC, Florentino JO, Castro EB, Brito LGO, Juliato CRT. Can the Pessary Use Modify the Vaginal Microbiological Flora? A Cross-sectional Study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(4):169-174. DOI: 10.1055/s-0037-1601437.
4. Harris M, Chung F. Complications of general anesthesia. *Clin Plast Surg.* 2013;40(4):503-13. DOI: 10.1016/j.cps.2013.07.001.
5. FDA strengthens requirements for surgical mesh for the transvaginal repair of pelvic organ prolapse to address safety risks. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-strengthens-requirements-surgical-mesh-transvaginal-repair-pelvic-organ-prolapse-address-safety> Accessed Feb. 8, 2021.
6. Duport C, Duperron C, Delorme E. Anterior and middle pelvic organ prolapse repair using a six tension-free strap low weight transvaginal mesh: long-term retrospective monocentric study of 311 patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(3):143-149. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.11.008.
7. Petros P. The integral system. *Cent European J Urol.* 2011;64(3):110-9. DOI: 10.5173/cej.2011.03.art1.
8. Liu Y, Su M, Li W, Yuan H, Yang C. Comparison of general anesthesia with endotracheal intubation, combined spinal-epidural anesthesia, and general anesthesia with laryngeal mask airway and nerve block for intertrochanteric fracture surgeries in elderly patients: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):230. DOI: 10.1186/s12871-019-0908-2.
9. Chaturvedi S, Bansal R, Ranjan P, Ansari MS, Kapoor D, Kapoor R. Trans-vaginal total pelvic floor repair using customized prolene mesh: A safe and cost-effective approach for high-grade pelvic organ prolapse. *Indian J Urol.* 2012;28(1):21-7. DOI: 10.4103/0970-1591.94949.
10. Miller D, Lucente V, Babin E, Beach P, Jones P, Robinson D. Prospective clinical assessment of the transvaginal mesh technique for treatment of pelvic organ prolapse 5-year results. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011;17(3):139-143. DOI: 10.1097/spv.0b013e3182175da6.
11. Maher C, Feiner B, Baessler K, Glazener CMA. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version Cochrane review. *Int Urogynecol J.* 2011;22(11):1445-1457. DOI: 10.1007/s00192-011-1542-9.
12. Maher CM, Feiner B, Baessler K, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version. *Int Urogynecol J.* 2011;22(11):1445-57. DOI: 10.1007/s00192-011-1542-9.
13. Withagen MI, Milani AL, Boon J, Vervest HA, Vierhout ME. Re: Trocar-Guided Mesh Compared With Conventional Vaginal Repair in Recurrent Prolapse. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2):242-250. DOI: 10.1097/aog.0b013e318203e6a5.
3. Coelho SCA, Giraldo PC, Florentino JO, Castro EB, Brito LGO, Juliato CRT. Can the Pessary Use Modify the Vaginal Microbiological Flora? A Cross-sectional Study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(4):169-174. DOI: 10.1055/s-0037-1601437.
4. Harris M, Chung F. Complications of general anesthesia. *Clin Plast Surg.* 2013;40(4):503-13. DOI: 10.1016/j.cps.2013.07.001.
5. FDA strengthens requirements for surgical mesh for the transvaginal repair of pelvic organ prolapse to address safety risks. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-strengthens-requirements-surgical-mesh-transvaginal-repair-pelvic-organ-prolapse-address-safety> Accessed Feb. 8, 2021.
6. Duport C, Duperron C, Delorme E. Anterior and middle pelvic organ prolapse repair using a six tension-free strap low weight transvaginal mesh: long-term retrospective monocentric study of 311 patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(3):143-149. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.11.008.
7. Petros P. The integral system. *Cent European J Urol.* 2011;64(3):110-9. DOI: 10.5173/cej.2011.03.art1.
8. Liu Y, Su M, Li W, Yuan H, Yang C. Comparison of general anesthesia with endotracheal intubation, combined spinal-epidural anesthesia, and general anesthesia with laryngeal mask airway and nerve block for intertrochanteric fracture surgeries in elderly patients: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):230. DOI: 10.1186/s12871-019-0908-2.
9. Chaturvedi S, Bansal R, Ranjan P, Ansari MS, Kapoor D, Kapoor R. Trans-vaginal total pelvic floor repair using customized prolene mesh: A safe and cost-effective approach for high-grade pelvic organ prolapse. *Indian J Urol.* 2012;28(1):21-7. DOI: 10.4103/0970-1591.94949.
10. Miller D, Lucente V, Babin E, Beach P, Jones P, Robinson D. Prospective clinical assessment of the transvaginal mesh technique for treatment of pelvic organ prolapse 5-year results. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011;17(3):139-143. DOI: 10.1097/spv.0b013e3182175da6.
11. Maher C, Feiner B, Baessler K, Glazener CMA. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version Cochrane review. *Int Urogynecol J.* 2011;22(11):1445-1457. DOI: 10.1007/s00192-011-1542-9.
12. Maher CM, Feiner B, Baessler K, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version. *Int Urogynecol J.* 2011;22(11):1445-57. DOI: 10.1007/s00192-011-1542-9.

Сведения об авторах

Олеся Вячеславовна Снурницына — врач-уролог Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2238-9347>
e-mail: sovdoctor@gmail.com

Information about the authors

Olesya V. Snurnitsyna — M.D., Urologist; Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2238-9347>
e-mail: sovdoctor@gmail.com

Александр Николаевич Никитин — врач гинеколог
ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ
г. Москва, Россия
e-mail: docmf@mail.ru

Михаил Владимирович Лобанов — врач-уролог
Института урологии и репродуктивного здоровья человека
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
e-mail: lobanov.mikh@yandex.ru

Жасур Шухратович Иноят — врач-уролог Института
урологии и репродуктивного здоровья человека
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
e-mail: inoyat@yandex.ru

Михаил Эликович Еникеев — доктор медицинских
наук, профессор; врач-уролог Института урологии
и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>
e-mail: enikmic@mail.ru

Леонид Моисеевич Рапопорт — доктор медицин-
ских наук, профессор; заместитель директора по ле-
чебной работе Института урологии и репродуктив-
ного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
e-mail: leonidrapoport@yandex.ru

Aleksandr N. Nikitin — M.D.; Gynecologist, Vorokhobov
City Clinical Hospital No. 67 – Moscow Healthcare
Department
Moscow, Russian Federation
e-mail: docmf@mail.ru

Mikhail V. Lobanov — M.D., Urologist; Institute for
Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
e-mail: lobanov.mikh@yandex.ru

Zhasur Sh. Inoyatov — M.D., Urologist; Institute for
Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
e-mail: inoyat@yandex.ru

Mikhail E. Enikeev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof;
Urologist, Institute for Urology and Reproductive
Health, Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>
e-mail: enikmic@mail.ru

Leonid M. Rapoport — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof; Deputy
CEO for Medical, Institute for Urology and Reproductive
Health, Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
e-mail: leonidrapoport@yandex.ru

УДК 616.643-089.844: 612.31-018.25
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-70-83>



Новый подход к применению слизистой полости рта в реконструктивной хирургии уретры: микрографты

© Андрей Н. Шибаев¹, Юлия В. Павлова¹, Владимир В. Базаев¹,
Алексей А. Подойницын¹, Дмитрий И. Султанов¹, Артём Д. Шинкарев²,
Руслан С. Сулейманов³

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

Аннотация

Введение. Лечение пациентов со «сложными стриктурами» уретры является актуальной проблемой реконструктивной урологии. После неоднократных операций возможности повторного использования собственных тканей ограничены. Ведётся поиск новых источников пластического материала (различные ауто-, алло- и ксено-трансплантаты) для реконструктивных операций на уретре.

Цель исследования. Изучить возможность применения микрографтов слизистой полости рта для формирования уретральной площадки при многоэтапном лечении больных с протяжёнными стриктурами уретры.

Материалы и методы. В экспериментальной части исследования оценивали возможность приживления микрографтов слизистой полости рта и формирования эпителиальной площадки при гетеротопической трансплантации в условиях экспериментальной модели. Самцам крыс Wistar (22 особи) массой 300 – 400 г после в/м седиации выполняли кожную рану. Для ограничения контракции раны использовали раневую камеру диаметром 12 мм. Производили забор трансплантата слизистой полости рта диаметром 6 мм. После префабрикации трансплантат измельчали до фрагментов < 1 мм². Полученные микрографты с компонентами фибрин-тромбинового клея наносили на рану. На 45-е сутки сформировавшуюся площадку иссекали для гистологического исследования. В клинической части исследования 4 пациентам с рецидивными стриктурами пенильного отдела уретры выполнены реконструктивные операции с формированием уретральной площадки с использованием микрографтов слизистой полости рта. Средняя протяжённость стриктур составляла 7,5 ± 1,2 см с участками выраженного сужения и облитерации просвета. На первом этапе лечения формировали уретральную площадку. Подготовку ложа уретральной площадки и забор трансплантата слизистой полости рта осуществляли по стандартной методике. Подготовку микрографтов слизистой полости рта и их имплантацию проводили на основе методики, разработанной в экспериментальной части исследования. Через 6 месяцев выполняли тубуляризацию неоуретры. Результаты лечения оценивали каждые 3 месяца (урофлоуметрия, ультразвуковое исследование, рентгенография, PROM-USS) после завершающего этапа оперативного лечения. Медиана наблюдения составила 9 месяцев (3 – 18 месяцев).

Результаты. К 15-м суткам у 16 из 22 (72,7%) крыс наблюдались очаговые разрастания многослойного неороговевающего эпителия. К 45-м суткам наблюдалось полное заживление раны в основном за счёт эпителия полости рта. Площадь полученной площадки составила 78 ± 12 мм². В клинической части исследования к 6-му месяцу после первого этапа лечения у всех больных (n = 4) сформировалась уретральная площадка, покрытая многослойным плоским неороговевающим эпителием полости рта без выраженных рубцовых деформаций, достаточная для формирования неоуретры. Всем пациентам выполнена тубуляризация уретры. После удаления катетера у всех мужчин восстановилось самостоятельное мочеиспускание. Через 9 месяцев (медиана наблюдения, n = 3) максимальная скорость мочеиспускания составила 22,7 ± 4,2 мл/с, объём остаточной мочи — 34,8 ± 2,2 мл, суммарный балл PROM-USS — 7,4 ± 1,2, сохраняется достаточный просвет уретры. Все пациенты отметили высокую удовлетворённость результатами лечения.

Заключение. Микрографты слизистой полости рта хорошо приживаются при гетеротопической трансплантации (72,7%) с формированием эпителиального пласта на поверхности раны по площади, превышающего исходную площадь всех микрографтов в 3 раза. Первый клинический опыт использования микрографтов

слизистой полости рта показывает возможность применения данной технологии в реконструктивной хирургии уретры, особенно при «сложных» стриктурах уретры при дефиците пластического материала.

Ключевые слова: стриктура уретры; заместительная пластика уретры; слизистая оболочка полости рта; микрографты

Аббревиатуры: EuroQoL questionnaire (EQ-5D); Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery questionnaire (PROM-USS)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол №8 от 13.06.2019 года).

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (ETS №123), Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных (FELASA), Международным советом по науке о лабораторных животных (ICLAS).

Вклад авторов: А.Н. Шибеев, Ю.В. Павлова — разработка дизайна исследования, выполнение основных этапов исследования, разработка методики операции, написание текста рукописи; В.В. Базеев — разработка дизайна исследования, выполнение основных этапов исследования, разработка методики операции; А.А. Подойницын — обзор литературы; Д.И. Султанов — осуществление экспериментального этапа исследования, сбор и анализ данных; написание текста рукописи; А.Д. Шинкарев, Р.С. Сулейманов — осуществление экспериментального этапа исследования, сбор и анализ данных; обзор литературы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Андрей Николаевич Шибеев; e-mail: anshibaev@rambler.ru

Поступила в редакцию: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 09.03.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Шибеев А.Н., Павлова Ю.В., Базеев В.В., Подойницын А.А., Султанов Д.И., Шинкарев А.Д., Сулейманов Р.С. Новый подход к применению слизистой полости рта в реконструктивной хирургии уретры: микрографты. *Вестник урологии*. 2022;10(1):70-83. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-70-83.

A new approach to use of oral mucosa in reconstructive urethral surgery: micrografts

© Andrey N. Shibaev¹, Yulia V. Pavlova¹, Vladimir V. Bazaev¹,
Alexey A. Podoinitsyn¹, Dmitry I. Sultanov¹, Artyom D. Shinkarev²,
Ruslan S. Suleimanov³

¹ Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute
Russian Federation, 129110, Moscow, 61/2 bldg. 1 Shchepkina St.

² Kirov Military Medical Academy
Russian Federation, 194044, St. Petersburg, 37A Academician Lebedev St.

³ Tver State Medical University
Russian Federation, 170100, Tver, 4 Sovetskaya St.

Abstract

Introduction. Treatment of patients with complex urethral strictures is an actual problem of reconstructive urology. After multi-staged urethral surgery with multiple revisions the new reconstruction is limited by paucity of plastic material (for grafts and flaps). In thing, new materials for urethral reconstruction (various auto, allo and xenografts) are still being developed in reconstructive urethral surgery.

Objective. To study the possibility of using oral mucosa micrografts to form the urethral plate in the multi-stage surgery for patients with extended urethral strictures.

Materials and methods. In the experimental study, male Wistar rats (22 individuals) weighing 300 – 400 g underwent a full-thickness skin wound after intramuscular sedation. We used the wound chamber (12 mm diameter) to exclude the wound contraction. The oral mucosa graft was harvested (6 mm in diameter). After pre-fabrication, the graft was minced to fragments < 1 mm². Micrografts with fibrin-thrombin glue were applied to the wound. By day 45, the epithelial plate was excised for histological examination. In the clinical study, 4 patients with recurrent penile urethral strictures were treated with staged urethroplasty with urethral plate formation using oral mucosa micrografts. The average length of the stricture was 7.5 ± 1.2 cm (with extremely narrow and obliteration sites). The urethral plate was formed as the first stage. The preparation of the graft bed and oral mucosa grafts harvesting was carried out according to the standard procedure. Micrografts preparation and implantation was carried out as in experimental part of this study. After 6 months, neourethra tubularization was performed. The patients were evaluated every 3 months after the final stage of urethroplasty (uroflowmetry, ultrasound, X-ray, PROM-USS). The median follow-up was 9 months (3 – 18 months).

Results. On day 15, in the experimental study, in 16 of 22 (72.7%) rats, the wound chambers had focal growth of the oral mucosa epithelium. On day 45, the wounds healed completely with oral mucosa. The final area of the plate was $78 \pm 12 \text{ mm}^2$. In the clinical study, 6 months after the first stage, all patients ($n = 4$) had a urethral plate covered with an oral mucosa epithelium without scar formation and sufficient for neurethra tubularization. All patients underwent urethral tubularization. After catheter removal, all men urinated. After 9 months (median follow-up, $n = 3$), the Qmax was $22.7 \pm 4.2 \text{ ml/s}$, the post-void residual urine was $34.8 \pm 2.2 \text{ ml}$, the total PROM-USS score was 7.4 ± 1.2 , urethral lumen is preserved. All patients showed high satisfaction with the treatment.

Conclusion. The oral mucosa micrografts showed good take in heterotopic transplantation (72.7%) with the formation of an epithelial layer on the wound surface. The final mucosal plate area 3 times exceeded the initial micrografts area. This initial clinical experience of using oral mucosa micrografts shows the new possibility of this technology in reconstructive urethral surgery, especially in patients with complex urethral strictures.

Keywords: urethral stricture; urethral replacement plastic surgery; oral mucosa; micrografts
Abbreviations: EuroQoL questionnaire (EQ-5D); Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery questionnaire (PROM-USS)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Ethical approval. The study was approved by the Ethics Committee of the Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Protocol No. 8 signed 13 June 2019).

Informed consent. All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Bioethics rules compliance. The study was carried out according to the Ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Research and Other Scientific Purposes (ETS No.123), the Federation of European Associations for the Laboratory Animal Science (FELASA) and the International Council for the Laboratory Animal Science (ICLAS).

Authors' contribution. A.N. Shibaev, Yu.V. Pavlova — study design development; study implementation; surgery technique development; drafting the manuscript; V.V. Bazaev — study design development; study implementation; surgery technique development; A.A. Podoinitsyn — literature review; D.I. Sultanov — experiment design and implementation; data acquisition; data analysis; drafting the manuscript; A.D. Shinkarev, R.S. Suleimanov — experiment design and implementation; data acquisition; data analysis; literature review.

✉ **Corresponding author:** Andrey Nikolaevich Shibaev; e-mail: anshibaev@rambler.ru

Received: 01/17/2022. **Accepted:** 03/09/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Shibaev A.N., Pavlova Yu.V., Bazaev V.V., Podoinitsyn A.A., Sultanov D.I., Shinkarev A.D., Suleimanov R.S. A new approach to use of oral mucosa in reconstructive urethral surgery: micrografts. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):70-83. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-70-83.

Введение

Лечение пациентов со стриктурами уретры является актуальной проблемой реконструктивной урологии [1, 2, 3]. Внедрение в широкую практику трансплантатов слизистой полости рта для замещения дефектов уретры значительно улучшило результаты лечения и качество жизни этой категории больных [4]. Доступность, хорошая адаптация к влажной среде и манипуляционные характеристики, а также низкая морбидность донорских участков сделали в настоящее время слизистую оболочку полости рта предпочтительным трансплантатом для реконструкции уретры [5, 6, 7, 8]. В связи с этим существенно изменились подходы к реконструкции протяжённых, множественных и рецидивных стриктур уретры, значительно снизив количество двухэтапных пластических операций [6, 8].

Однако в практике любого уретрального хирурга встречаются больные с так называемыми «сложными стриктурами», когда отсутствие в достаточном объёме доступных, здоровых, надёжных местных тканей для реконструкции уретры делает невозможным выполнение одноэтапного оператив-

ного лечения [9, 10]. Это, как правило, наблюдается у пациентов с множественными неудачными реконструкциями в анамнезе, особенно после коррекции гипоспадии и при лихен-склерозе. Применение трансплантата слизистой полости рта в качестве материала для создания уретральной площадки также доминирует над другими методиками. Однако запланированные двухэтапные пластики зачастую превращаются в многоэтапные с бесконечной чередой ревизионных или корректирующих операций. По литературным данным, от 26 до 50% больных со «сложными стриктурами» требуют проведения дополнительных корректирующих этапов [11, 12]. Наиболее частой причиной этого является контрактура трансплантата слизистой полости рта (более 22%) [13].

После неоднократных операций возможности повторного использования аутологичных трансплантатов (лоскутов) нередко бывают ограничены. Это заставляет реконструктивных хирургов искать новые источники пластического материала (различные ауто-, алло- и ксенотрансплантаты, синтетические материалы). В последнее

время в таких ситуациях всё чаще пытаются использовать различные тканеинженерные конструкции [14, 15]. Однако эффективность использования этих материалов в реконструктивной хирургии уретры на данном этапе оставляет желать лучшего. Кроме того, в настоящее время применение тканеинженерных конструкций с использованием клеточных технологий в клинической практике ограничено законодательно [16], но основными факторами, сдерживающими развитие данного направления и внедрение его в клиническую практику, является трудоёмкость и высокая стоимость технологий [14].

Альтернативную методику предложил С.Р. Meek et al., который в 1958 году выдвинул теорию о краевой регенерации тканей, продемонстрировав возможность быстрого заживления обширных кожных поражений при использовании большого количества микротрансплантатов кожи (микрографтов) размером менее 1 – 2 мм², существенно меньшей суммарной площади по сравнению с площадью раны [17]. В настоящее время микрографты успешно применяются в комбустиологии, дерматологии, стоматологии, ортопедии, лечении хронических ран различной этиологии [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. В реконструктивной урологии данный подход к замещению дефектов нижних мочевыводящих путей опробован лишь в эксперименте [25, 26, 27, 28].

Цель исследования: изучить возможность применения микрографтов слизистой полости рта для формирования уретральной площадки при многоэтапном лечении больных с протяжёнными стриктурами уретры.

Материалы и методы

Исследование, одобренное локальным независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Протокол № 8 от 13.06.2019), состояло из двух частей — экспериментальной и клинической. В первой части исследования оценивали возможность приживления микрографтов слизистой полости рта и формирования эпителиальной площадки при гетеротопической трансплантации в условиях экспериментальной модели.

Экспериментальная часть исследования. Эксперимент выполняли в соответствии с этическими нормами обращения с живот-

ными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей, Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных и Международным советом по науке о лабораторных животных. Использовали 22 самца крыс Wistar массой 300 – 400 г (питомник ФГБУН НЦБМТ ФМБА, Россия). Животных содержали в условиях вивария на свободном пищевом режиме, включали в эксперимент после акклиматизации сроком в 14 дней. После в/м седации раствором тилетамина и золазепам — «Zoletil»® 100 («Virbac» S.A., Carros, France) в дозе 20 мг/кг с добавлением ксилазина — «Ксила»® (Interchemie werken «De Adelaar» BV, Castenray, The Netherlands) в дозе 4 мг/кг в асептических условиях на холке животных выполняли полнослойную кожную рану диаметром 15 мм, дно раны — фасция *m. carnosus*. Для поддержания влажной среды, ограничения контракции раны и заживления кожным эпителием использовали раневую камеру по методике, описанной K. Nuutila et al. [29]. Камеры изготавливали из биосовместимого фотополимера Med 610 («Stratasys Ltd.», Rehovot, Israel) методом 3D-печати (ООО «ИТК Эндопринт», Москва, РФ). Внутренний диаметр камеры составлял 12 мм. Камеру фиксировали ко дну раны и краям кожи узловыми швами Prolene 2/0 («Ethicon» Inc., Johnson & Johnson Company, Cincinnati, OH, USA) (рис. 1).

После этого производили забор слизистой в полости рта. Полость рта крысы обрабатывали водным раствором хлоргексидина. После гидропрепаровки — 0,25% раствором прокаина — «Novocaine» (ООО «Гротекс», Санкт-Петербург, РФ) перфоратором Dermal Punch («MilTex» Inc., York, PA, USA) забирали участок слизистой полости рта диаметром 6 мм (соотношение площади трансплантата к площади внутри раневой камеры составило 1:4). Рану во рту не ушивали (рис. 2).

Трансплантат промывали в растворе антибиотиков, содержащем Гентамицин 100 мг/л (ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск, РФ) и Ванкомицин 1000 мг/л (АО «Фарм-Синтез», Санкт-Петербург, РФ), очищали от подлежащего жира и механически измельчали в 1 мл раствора антибиотиков до фрагментов < 1 – 2 мм в стерильной чашке Петри (рис. 3). После измельчения избы-

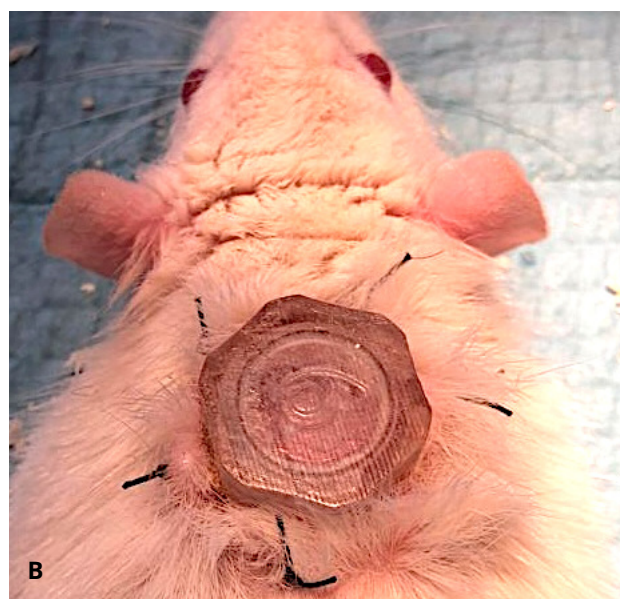


Рисунок 1. Раневая камера фиксирована к полнотолстой кожной ране на спине крысы (А, В)
Figure 1. Wound chamber is placed transcutaneously on the dorsum of a rat (A, B)

ток растворов удаляли. Полученные микрографты разделяли на две равные части и в разных пробирках смешивали с компонентами фибрин-тромбинового медицинского хирургического клея «Криофит» (ООО «Плазма-ФТК», Зеленоград, Москва, РФ). Затем поочерёдно вносили компоненты клея со взвешенными в них микрографтами в рану (рис. 4).

В послеоперационном периоде животным проводили антибактериальную терапию — 10% раствор Энрофлоксацина

(«ALPOVET» Ltd., Cyprus) 1 мг/кг в/м в течение 7 дней. перевязки под в/м седацией осуществляли 1 раз в 3 дня. При каждой перевязке проводили визуальную оценку раны — общего состояния, количества и характера экссудата, состояния микрографтов. Раневую камеру сохраняли максимально долго. При прорезывании более половины кожных швов раневую камеру удаляли. После удаления кольца (и далее на каждой перевязке) фиксировали размеры раны линейкой. На 15-е и 30-е сутки про-

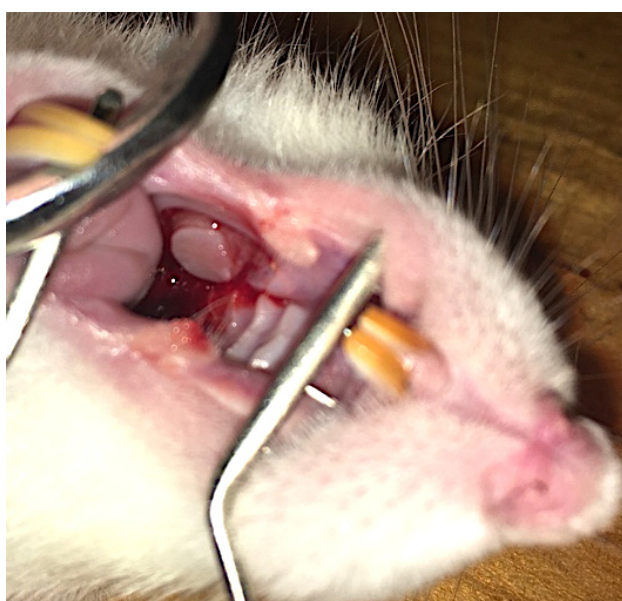


Рисунок 2. Забор слизистой полости рта
Figure 2. Oral mucosa graft harvesting



Рисунок 3. Микрографты слизистой полости рта
Figure 3. Oral mucosa micrografts

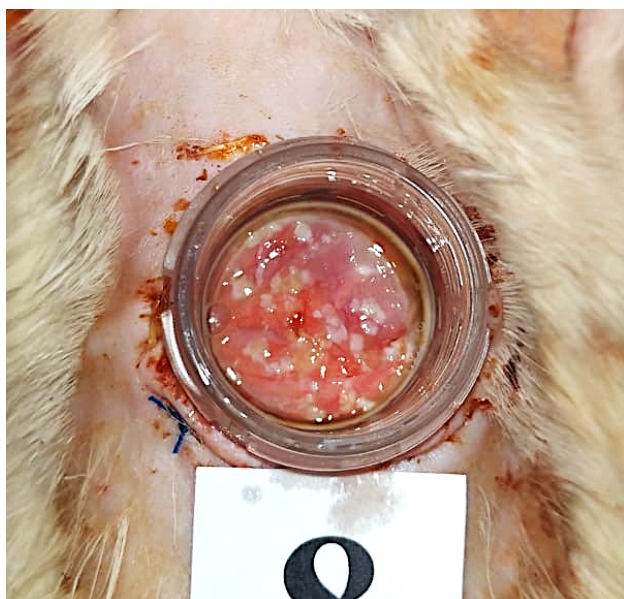


Рисунок 4. Микрографты слизистой полости рта с фибрин-тромбиновым клеем в ране
Figure 4. Oral mucosa micrografts with fibrin-thrombin glue in the wound

водили панч-биопсию из участков раны. Животных выводили из эксперимента на 45-е сутки избыточным введением препаратов для наркоза. Измеряли площадь эпителизированной площадки. Иссекали всю раневую поверхность с прилежащей кожей единым блоком. Образцы тканей фиксировали в 10% нейтральном буферном растворе формалина, далее готовили серийные срезы по стандартному протоколу. Выполняли окраску 5 мкм срезов гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании оценивали степень воспалительной реакции, формирование сосудистой сети, формирование грануляционной ткани, приживание микрофагов, площадь разрастания эпителия, его зрелость. Гистологические изображения были получены с помощью программного обеспечения Leica Application Suite для светового микроскопа Leica OFC450C («Leica Microsystems» GmbH, Wetzlar, Germany).

Клиническая часть исследования. В клинической части исследования после подписания информированного согласия четырём пациентам с протяжёнными стриктурами уретры выполнены реконструктивные операции с формированием уретральной площадки и использованием микрографтов слизистой полости рта.

У всех мужчин стриктуры локализова-

лись в пенильном отделе и являлись рецидивными. Средняя протяжённость стриктур составляла $7,5 \pm 1,2$ см. У одного из пациентов пенильная уретра была стенозирована на всём протяжении до меатуса. У трёх из четырёх были участки облитерации просвета, у одного — протяжённо выраженное сужение (< 2 мм) (рис. 5).

На момент начала лечения у всех больных отсутствовало самостоятельное мочеиспускание, длительность пребывания цистостомы — от 6 до 12 месяцев. При оценке качества жизни при помощи опросника EuroQoL questionnaire (EQ-5D) у всех пациентов отмечено выраженное снижение показателей до $0,64 \pm 0,05$ (максимальное значение данного показателя равно 1). Оценку симптомов с использованием опросника Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery questionnaire (PROM-USS) перед операцией не проводили в связи с отсутствием самостоятельного мочеиспускания.

У всех больных на первом этапе лечения формировали уретральную площадку с использованием микрографтов слизистой полости рта на основе методики, разработанной в экспериментальной части исследования. Под общим обезболиванием выделяли пенильный отдел уретры на всём протяжении, просвет уретры вскрывали до



Рисунок 5. Восходящая уретрограмма: протяжённая стриктура пенильного отдела уретры
Figure 5. Retrograde urethrography: penile urethral stricture

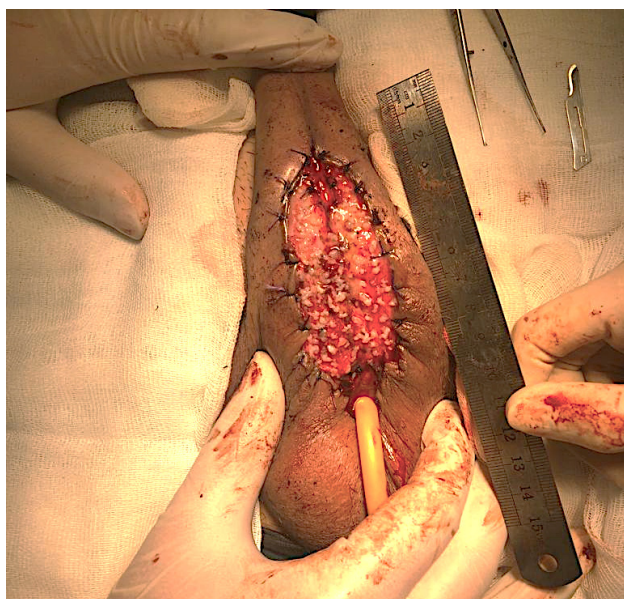


Рисунок 6. Первый этап уретропластики: формирование уретральной площадки

Figure 6. Staged urethroplasty: stage 1 — urethral plate formation

неизменной стенки в обоих направлениях. После ревизии и иссечения изменённой уретры со склерозированным спонгиозным телом формировали наружные отверстия уретростом (проксимального и дистального сегментов уретры). Кожу полового члена с фасцией Бака фиксировали, отступая 1,5 – 2 см от средней линии с каждой сто-

роны, формируя таким образом границы ложа для трансплантации микрографтов слизистой полости рта. Забор трансплантата слизистой полости рта осуществляли по стандартной методике. Расчёт его площади проводили на основании измерений сформированного ложа (в соотношении 1:4). Дальнейшую подготовку микрографтов и их имплантацию проводили по методике, описанной выше (рис. 6).

В послеоперационном периоде поддерживали поверхность раны во влажном состоянии. Через 6 месяцев после оценки состояния площадки выполняли второй этап пластики уретры — тубуляризацию. При этом выполняли панч-биопсию уретральной площадки перфоратором Dermal Punch («Miltex Inc.», York, PA, USA) диаметром 1 мм с последующим гистологическим исследованием. При тубуляризации уретры, если ширина уретральной площадки составляла менее 2,5 см, делали дополнительную аугментирующую вентральную вставку из трансплантата слизистой полости рта по методике onlay. Результаты лечения оценивали каждые 3 месяца (УФМ, УЗИ мочевого пузыря с определением остаточной мочи, уретрография, оценка симптомов при помощи опросника PROM-USS) после завершающего этапа оперативного лечения. Медиана наблюдения составила 9 (3 – 18) месяцев.

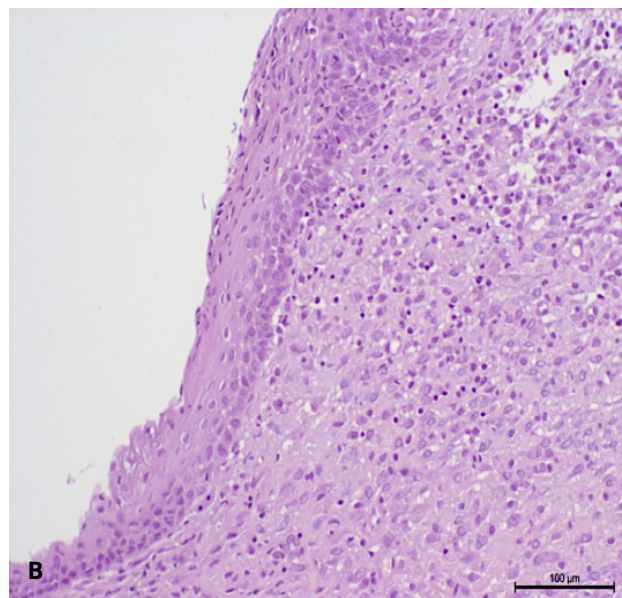
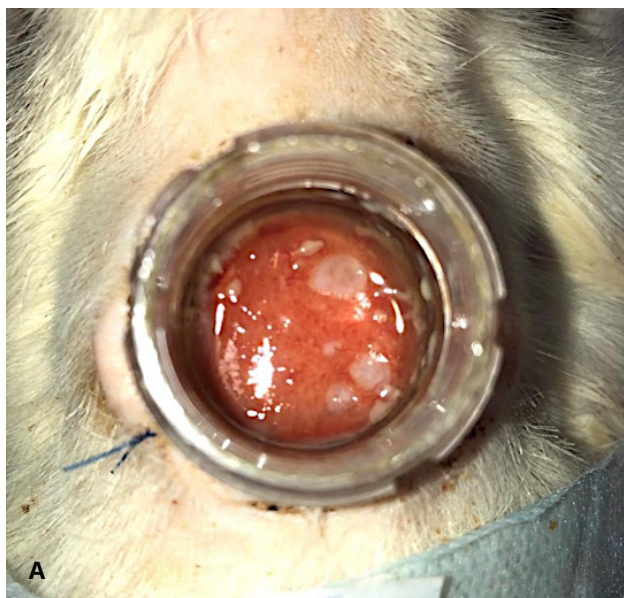


Рисунок 7. 15-е сутки наблюдения: А — рана с очагами эпителизации; В — очаговые разрастания многослойного плоского неороговевающего эпителия полости рта (гематоксилин-эозин, ув. ×200)

Figure 7. Follow-up day 15: A — type of wound: epithelialization sites; B — focal growths non-keratinized stratified squamous epithelium (hematoxylin-eosin, magn. ×200)

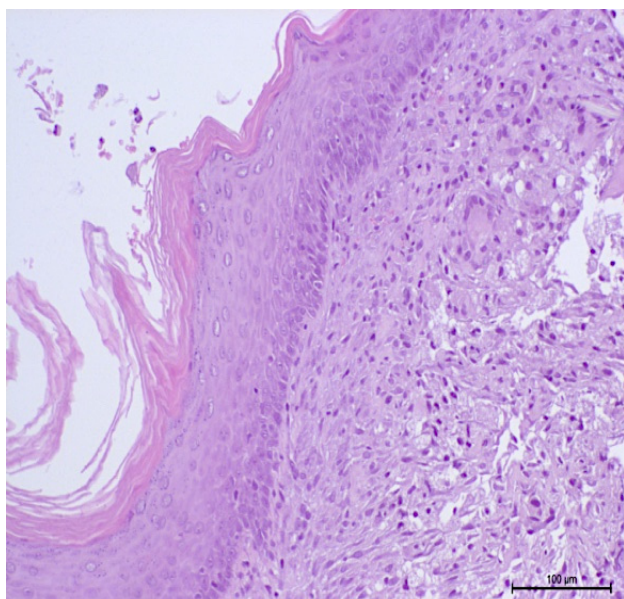


Рисунок 8. 30-е сутки наблюдения: формирование эпителиального слоя многослойного плоского неороговевающего эпителия полости рта под налетом фибрина (гематоксилин-эозин, ув. $\times 200$)

Figure 8. Follow-up day 30: formation nonkeratinized stratified squamous epithelial layer under a fibrin coating (hematoxylin-eosin, magn. $\times 200$)

Методы статистического анализа. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ IBM® SPSS Statistics 26 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Для выявления различий значений показателей использо-

вали непараметрический критерий Mann-Whitney. При проверке гипотез использован уровень значимости — $p < 0,05$.

Результаты

В ходе экспериментальной части ни одно животное не исключено из исследования ранее запланированных сроков. У большей части животных (18 из 22) к 21-м суткам эксперимента швы, фиксирующие раневую камеру, прорезались, в связи с чем камера была удалена. Наблюдение за этими животными было продолжено согласно протоколу до 45 суток.

К 15-м суткам у 16 из 22 (72,7%) крыс наблюдались очаговые разрастания многослойного неороговевающего эпителия (рис. 7А). Активно гранулирующая поверхность раны покрыта множеством округлых очагов эпителизации из микрографтов, не сливающихся в единый эпителиальный пласт (рис. 7В).

У части животных ($n = 5$) с 7-х суток поверхность раны была покрыта фибринозными наложениями, под которыми также наблюдалась эпителизация многослойным неороговевающим эпителием.

К 30-м суткам имела место эпителизация раны многослойным плоским неороговевающим эпителием (эпителий полости рта) у 15 из 22 (68,2%) крыс (рис. 8). При этом ещё у 2 (9,1%) животных наблюдалось фор-

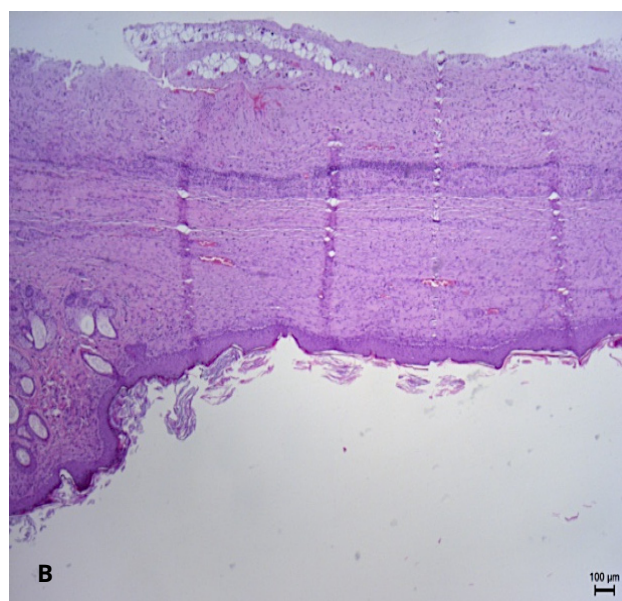


Рисунок 9. 45-е сутки наблюдения: А — эпителиальная площадка, покрытая эпителием полости рта; В — многослойный плоский неороговевающий эпителий полости рта, окраска (гематоксилин-эозин, ув. $\times 100$)

Figure 9. Follow-up day 45: A — wound epithelialization by oral mucosa. B — non-keratinized stratified squamous epithelium (hematoxylin-eosin, magn. $\times 100$)

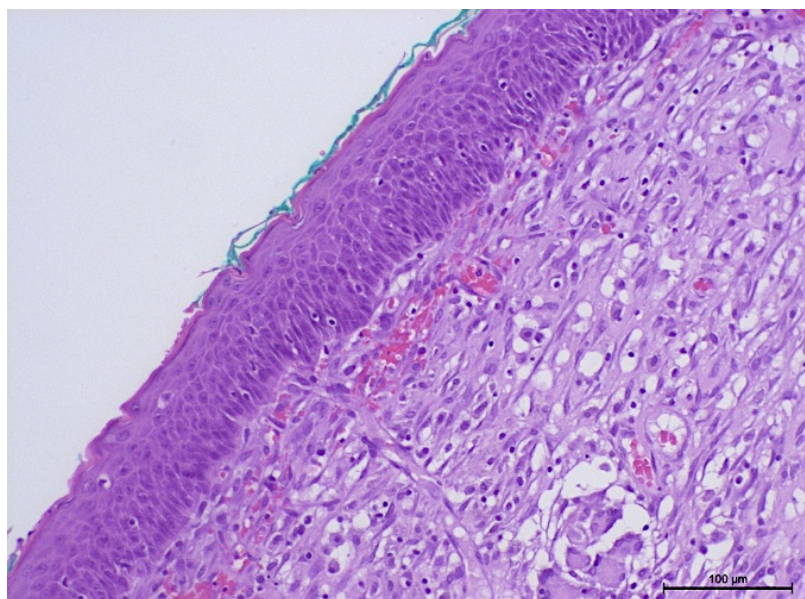


Рисунок 10. 6 месяцев после первого этапа уретропластики: А — уретральная площадка; В — многослойный плоский неороговевающий эпителий полости рта (гематоксилин-эозин, ув. $\times 200$)

Figure 10. Six months after the stage 1 of urethroplasty: A — urethral plate; B — non-keratinized stratified squamous epithelium (hematoxylin-eosin, magn. $\times 200$)

мирование в толще грануляционной ткани раны эпителиальных микрокист, выстланных тем же многослойным плоским эпителием и содержащих кератозные массы.

К 45-м суткам наблюдалось полное заживление раны с эпителизацией за счёт эпителия полости рта с очаговым гиперпаракератозом. Однако базальная пластинка эпителия на данном этапе достоверно не определялась. Площадь полученной площадки из эпителия полости рта составила 78 ± 12 мм², что в среднем в 3 раза больше площади исходного трансплантата (рис. 9).

Результаты клинической части исследования получены при динамическом наблюдении за пациентами после первого и второго этапов операции. К 4 – 6-му месяцу у всех мужчин сформировалась уретральная площадка без выраженных рубцовых изменений (рис. 10). По данным гистологического заключения определяется многослойный плоский неороговевающий эпителий с явлениями гиперпаракератоза и сформированной собственной пластинкой.

Всем пациентам выполнена тубуляризация уретры. У двоих пациентов в связи с трудностями мобилизации краёв площадки для тубуляризации использовали дополнительный трансплантат слизистой полости рта шириной 1 см, фиксированный к краям площадки вентрально. Дополнительно ли-

ния швов укрыта лоскутом *tunica dartos*.

После удаления катетера (через 21 день после операции) у всех мужчин восстановилось самостоятельное мочеиспускание удовлетворительной струей. Максимальная скорость мочеиспускания составила $22,7 \pm 4,2$ мл/с (через 9 месяцев после операции, $n = 3$) и далее на протяжении всего срока наблюдения существенно не изменялась. Средний объём остаточной мочи

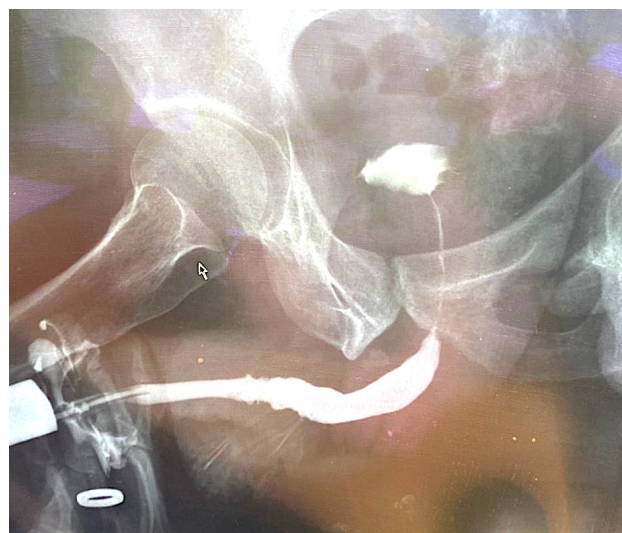


Рисунок 11. Восходящая уретрограмма через 6 месяцев после тубуляризации неоуретры

Figure 11. Retrograde urethrography 6 months after neourethra tubularization

после операции составил $34,8 \pm 2,2$ мл, при дальнейшем наблюдении этот показатель варьировал в пределах от $26,5 \pm 5,3$ мл до $43,8 \pm 4,2$ мл ($p > 0,05$ между точками). У всех больных по данным уретрографии сохраняется адекватный просвет уретры (рис. 11).

При анализе результатов анкетирования мужчин опросником PROM-USS через 6 месяцев после оперативного лечения суммарный балл оценки симптомов составил $7,4 \pm 1,2$. При оценке качества жизни опросником EQ-5D выявлено значительное увеличение данных показателей с $0,64 \pm 0,0$ до $0,79 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Все пациенты отметили высокую удовлетворённость результатами лечения.

Обсуждение

Проблема дефицита пластического материала не нова для реконструктивных хирургов различных специальностей. Одним из решений данной проблемы является использование микрографтов, применение которых значительно снижает потребность в донорском материале и сокращает сроки эпителизации раны [17]. В реконструктивной урологии опубликован ряд экспериментальных исследований с использованием микрографтов (слизистая мочевого пузыря, кожа и слизистая полости рта) для восстановления нижних мочевых путей [25, 26, 27, 28]. Несмотря на то, что переходноклеточный эпителий мочевого пузыря является родственником эпителию уретры, получение трансплантатов мочевого пузыря сопряжено со значительной морбидностью. В то же время в реконструктивной урологии давно и с большим успехом используют трансплантаты слизистой полости рта ввиду хорошей доступности и относительно низкой морбидности забора [5, 8, 30]. В нашей работе по этим причинам мы также предпочли использовать микрографты слизистой полости рта. Учитывая малые размеры, фиксацию их к ложу осуществляли с использованием фибрин-тромбинового хирургического клея.

В данном исследовании впервые показана возможность формирования из микрографтов эпителиальной площадки, высланной эпителием слизистой полости рта, превышающей в 3 – 4 раза площадь использованной для этого ткани. Применение раневой камеры позволило существенно сократить влияние контракции раны (осо-

бенно в первые две недели после трансплантации) и в последующем использовать экспериментальные результаты при разработке новой технологии лечения пациентов с протяженными стриктурами уретры. В клинической части исследования приведены четыре первых в клинической практике случая применения микрографтов слизистой полости рта с фибрин-тромбиновым клеем для формирования уретральной площадки при многоэтапном лечении таких больных. В этой пилотной серии получены весьма обнадеживающие результаты. К 6-му месяцу формируется зрелая уретральная площадка без выраженных рубцовых деформаций и необходимых размеров, достаточных для последующей тубуляризации неоуретры. В настоящее время ещё рано говорить об эффективности представленной методики ввиду малой выборки пациентов и коротких сроков наблюдения. Среди возможных её преимуществ необходимо отметить бережливое использование слизистой полости рта при реконструктивных операциях на уретре, сокращение количества этапов лечения в связи отсутствием выраженной рубцовой деформации эпителиальной площадки и неоуретры. Всё это должно привести к большей удовлетворенности пациента и врача результатами лечения.

В настоящее время активно разрабатываются различные тканеинженерные конструкции для замещения рубцовоизмененной уретры. Как правило, все они состоят из той или иной матрицы и кератиноцитов, наработанных из первичной культуры клеток эпителия полости рта пациента *in vitro* (сами по себе или в виде эпителиальных сфероидов) [31]. Предлагаемая технология с использованием микрографтов по своей сути является аналогом такой тканеинженерной конструкции, созданной без применения клеточных технологий, а значит и без присущих им недостатков (дороговизна реактивов и оборудования для культивирования *in vitro*, законодательное ограничение клинического применения и т.д.).

Таким образом, новый подход к применению слизистой полости рта в реконструктивной хирургии уретры с использованием микрографтов является перспективным для клинического изучения, отличается относительной простотой и возможностью осуществления в условиях стандартной операционной.

Заклучение

По данным экспериментального этапа исследований микрографты слизистой полости рта, адекватно приживаются при гетеротопической трансплантации в условиях влажной раны (в 72,7%). К 21-му дню после трансплантации они способны создать единый эпителиальный пласт на поверхности раны, по площади превышающий в 3–4 раза суммарную площадь микрографтов. Однако базальная пластинка эпителия к этому времени ещё не сформирована, что теоретически ограничивает возможность тубуляризации на этих сроках.

Первый клинический опыт использования микрографтов слизистой полости рта показывает возможности применения данной технологии в реконструктивной хирур-

гии уретры, особенно при «сложных» стриктурах уретры и при дефиците пластического материала. Наши результаты показывают, что у двух больных из четырёх, вошедших в исследование, эта методика позволила сформировать уретральную площадку необходимых размеров без выраженных рубцовых деформаций, достаточную для последующего формирования уретры. При этом возможно использовать значительно меньшие по общей площади трансплантаты слизистой полости рта. Окончательные выводы об эффективности данного подхода делать рано. Предстоит оценить его на достаточном материале, при длительных сроках наблюдения и в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Коган М.И., Красулин В.В., Митусов В.В., Шангичев В.А., Аметов Р.Э., Наранов С.В. Эффективность хирургического лечения протяженных и субтотальных стриктур уретры у мужчин. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(2):95-97. eLIBRARY ID: 20170231.
2. Котов С.В. Результаты многоэтапной (заместительной) уретропластики. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(4):60-6. eLIBRARY ID: 25659705.
3. Kulkarni S, Kulkarni J, Surana S, Joshi PM. Management of Panurethral Stricture. *Urol Clin North Am*. 2017;44(1):67-75. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.08.011. Erratum in: *Urol Clin North Am*. 2017;44(2):xix. PMID: 27908373.
4. Dubey D, Vijjan V, Kapoor R, Srivastava A, Mandhani A, Kumar A, Ansari MS. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures: results from a randomized prospective trial. *J Urol*. 2007;178(6):2466-9. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.010.
5. Barbagli G, Fabri F, Romano G, Michele D, Lazerri M. Evaluation of early, late complications and patient satisfaction in 300 patients who underwent oral graft harvesting from a single cheek using a standardised technique in a referral center experience. *J Urol suppl*. 2009;181:14. DOI: 10.1016/S0022-5347(09)60052-5.
6. Wessells H, Angermeier K W, Elliott S, Gonzalez CM, Kodama R, Peterson AC, Reston J, Rourke K, Stoffel JT, Vanni AJ, Voelzke BB, Zhao L, Santucci RA. Male urethral stricture: American urological association guideline. *J Urol*. 2017;197(1):182-190. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.087.
7. El-Kasaby AW, Fath-Alla M, Noweir AM, el-Halaby MR, Zakaria W, el-Beialy MH. The use of buccal mucosa patch graft in the management of anterior urethral strictures. *J Urol*. 1993;149:276-278. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36054-8.
8. 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.urology.2013.09.012.

References

1. Kogan M.I., Krasulin V.V., Mitusov V.V., Shangichev V.A., Ametov R.E., Baranov S.V. Effectiveness of surgical treatment of extended and Subtotal urethral strictures in men. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2013;8(2):95-97. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20170231.
2. Kotov S.V. Results of multi-stage (replacement) urethroplasty. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;(4):60-66. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25659705.
3. Kulkarni S, Kulkarni J, Surana S, Joshi PM. Management of Panurethral Stricture. *Urol Clin North Am*. 2017;44(1):67-75. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.08.011. Erratum in: *Urol Clin North Am*. 2017;44(2):xix. PMID: 27908373.
4. Dubey D, Vijjan V, Kapoor R, Srivastava A, Mandhani A, Kumar A, Ansari MS. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures: results from a randomized prospective trial. *J Urol*. 2007;178(6):2466-9. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.010.
5. Barbagli G, Fabri F, Romano G, Michele D, Lazerri M. Evaluation of early, late complications and patient satisfaction in 300 patients who underwent oral graft harvesting from a single cheek using a standardised technique in a referral center experience. *J Urol suppl*. 2009;181:14. DOI: 10.1016/S0022-5347(09)60052-5.
6. Wessells H, Angermeier K W, Elliott S, Gonzalez CM, Kodama R, Peterson AC, Reston J, Rourke K, Stoffel JT, Vanni AJ, Voelzke BB, Zhao L, Santucci RA. Male urethral stricture: American urological association guideline. *J Urol*. 2017;197(1):182-190. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.087.
7. El-Kasaby AW, Fath-Alla M, Noweir AM, el-Halaby MR, Zakaria W, el-Beialy MH. The use of buccal mucosa patch graft in the management of anterior urethral strictures. *J Urol*. 1993;149:276-278. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36054-8.
8. 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.urology.2013.09.012.

9. Barbagli G, De Angelis M, Palminteri E, Lazzeri M. Failed hypospadias repair presenting in adults. *Eur Urol.* 2006;49:887-894. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.027.
10. Joshi, P M, Barbagli G, Batra V, Surana S, Hamouda A, Sansalone S, Costi D, Lazzeri M, Hunter C, Desai D J, Castiglione F, Kulkarni S B. A novel composite two-stage urethroplasty for complex penile strictures: A multi-center experience. *Indian J Urol.* 2017;33(2):155-158. DOI: 10.4103/0970-1591.203426.
11. Kozinn SI, Harty NJ, Zinman L, Buckley JC. Management of complex anterior urethral strictures with multistage buccal mucosa graft reconstruction. *Urology.* 2013;82(3):718-22. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.081.
12. Andrich DE, Greenwell TJ, Mundy AR. The problems of penile urethroplasty with particular reference to 2-stage reconstructions. *J Urol.* 2003;170(1):87-9. DOI: 10.1097/01.ju.0000069721.20193.f. doi:10.1097/01.ju.0000069721.20193.f.
13. Myers JB, McAninch JW, Erickson BA, Breyer BN. Treatment of adults with complications from previous hypospadias surgery. *J Urol.* 2012;188 (2):459-463. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.007.
14. Rashidbenam Z, Jasman MH, Hafez P, Tan GH, Goh EH, Fam XI, Kong Ho CC, Zainuddin Z, Rajan R, Nor FM, Shuhaili MA, Kosai NR, Imran F H, Ng MH. Overview of Urethral Reconstruction by Tissue Engineering: Current Strategies, Clinical Status and Future Direction. *Tissue Eng Regen Med.* 2019;16(4):365-384. DOI: 10.1007/s13770-019-00193-z.
15. Osman NI, Hillary C, Bullock AJ, MacNeil S, Chapple CR. Tissue engineered buccal mucosa for urethroplasty: progress and future directions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;82-83:69-76. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.006.
16. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (с изменениями и дополнениями). Ссылка активна на 26.02.2022. <https://base.garant.ru/71427992/>
17. Meek CP. Successful microdermagrafting using the Meek-Wall microdermatome. *Am J Surg.* 1958;96:557-558. DOI: 10.1016/0002-9610(58)90975-9.
18. Hu G, Zhang P, Chen Y, Yuan Z, Song H. Efficacy of two-stage Meek micrografting in patients with severe burns. *J Burn Care Res.* 2021;irab241. DOI: 10.1093/jbcr/irab241.
19. Hackl F, Bergmann J, S. Granter S, Koyama T, Kiwanuka E, Zuhaili B, Pomahac B, Caterson E J, Junker J, Eriksson E. Epidermal Regeneration by Micrograft Transplantation with Immediate 100-Fold Expansion. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2012;129(3):443e-452e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318241289c.
20. Wang CH, Lin YJ, Hu S, Huang YL, Chung WH, Ng CY. Efficacy and safety of automated epidermal micrograft in patients with stable segmental and nonsegmental vitiligo. *J Cosmet Dermatol.* 2021. DOI: 10.1111/jocd.14548.
21. Pothula SR, Jayanth BS. Hair Transplantation. *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician.* 2021:707-730. DOI: 10.1007/978-981-15-1346-6_34.
22. Marcarelli M, Zappia M, Rissolio L, Baroni C, Astarita C, Trovato L, Graziano A. Cartilage Micrografts as a Novel Non-Invasive and Non-Arthroscopic Autograft Procedure for Knee Chondropathy: Three-Year Follow-Up Study. *J Clin Med.* 2021;10(2):322. DOI: 10.3390/jcm10020322.
9. Barbagli G, De Angelis M, Palminteri E, Lazzeri M. Failed hypospadias repair presenting in adults. *Eur Urol.* 2006;49:887-894. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.027.
10. Joshi, P M, Barbagli G, Batra V, Surana S, Hamouda A, Sansalone S, Costi D, Lazzeri M, Hunter C, Desai D J, Castiglione F, Kulkarni S B. A novel composite two-stage urethroplasty for complex penile strictures: A multi-center experience. *Indian J Urol.* 2017;33(2):155-158. DOI: 10.4103/0970-1591.203426.
11. Kozinn SI, Harty NJ, Zinman L, Buckley JC. Management of complex anterior urethral strictures with multistage buccal mucosa graft reconstruction. *Urology.* 2013;82(3):718-22. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.081.
12. Andrich DE, Greenwell TJ, Mundy AR. The problems of penile urethroplasty with particular reference to 2-stage reconstructions. *J Urol.* 2003;170(1):87-9. DOI: 10.1097/01.ju.0000069721.20193.f. doi:10.1097/01.ju.0000069721.20193.f.
13. Myers JB, McAninch JW, Erickson BA, Breyer BN. Treatment of adults with complications from previous hypospadias surgery. *J Urol.* 2012;188 (2):459-463. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.007.
14. Rashidbenam Z, Jasman MH, Hafez P, Tan GH, Goh EH, Fam XI, Kong Ho CC, Zainuddin Z, Rajan R, Nor FM, Shuhaili MA, Kosai NR, Imran F H, Ng MH. Overview of Urethral Reconstruction by Tissue Engineering: Current Strategies, Clinical Status and Future Direction. *Tissue Eng Regen Med.* 2019;16(4):365-384. DOI: 10.1007/s13770-019-00193-z.
15. Osman NI, Hillary C, Bullock AJ, MacNeil S, Chapple CR. Tissue engineered buccal mucosa for urethroplasty: progress and future directions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;82-83:69-76. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.006.
16. Federal'nyj zakon Rossijskoj Federacii ot 23 ijunja 2016 g. №180-F3 "O biomedicinskih kletocnyh produktah" (s izmenenijami i dopolnenijami). (In Russ.). Accessed Feb 26, 2022. <https://base.garant.ru/71427992/>
17. Meek CP. Successful microdermagrafting using the Meek-Wall microdermatome. *Am J Surg.* 1958;96:557-558. DOI: 10.1016/0002-9610(58)90975-9.
18. Hu G, Zhang P, Chen Y, Yuan Z, Song H. Efficacy of two-stage Meek micrografting in patients with severe burns. *J Burn Care Res.* 2021;irab241. DOI: 10.1093/jbcr/irab241.
19. Hackl F, Bergmann J, S. Granter S, Koyama T, Kiwanuka E, Zuhaili B, Pomahac B, Caterson E J, Junker J, Eriksson E. Epidermal Regeneration by Micrograft Transplantation with Immediate 100-Fold Expansion. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2012;129(3):443e-452e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318241289c.
20. Wang CH, Lin YJ, Hu S, Huang YL, Chung WH, Ng CY. Efficacy and safety of automated epidermal micrograft in patients with stable segmental and nonsegmental vitiligo. *J Cosmet Dermatol.* 2021. DOI: 10.1111/jocd.14548.
21. Pothula SR, Jayanth BS. Hair Transplantation. *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician.* 2021:707-730. DOI: 10.1007/978-981-15-1346-6_34.
22. Marcarelli M, Zappia M, Rissolio L, Baroni C, Astarita C, Trovato L, Graziano A. Cartilage Micrografts as a Novel Non-Invasive and Non-Arthroscopic Autograft Procedure for Knee Chondropathy: Three-Year Follow-Up Study. *J Clin Med.* 2021;10(2):322. DOI: 10.3390/jcm10020322.

23. Jimi S, Takagi S, De Francesco F, Miyazaki M, Saparov A. Acceleration of Skin Wound-Healing Reactions by Autologous Micrograft Tissue Suspension. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):321. DOI: 10.3390/medicina56070321.
24. Miranda R, Farina E, Farina MA. Micrografting chronic lower extremity ulcers with mechanically disaggregated skin using a micrograft preparation system. *J Wound Care*. 2018;27(2):60-65. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.2.60.
25. Ajallouei F, Zeiai S, Rojas R, Fossum M, Hilborn J. One-stage tissue engineering of bladder wall patches for an easy-to-use approach at the surgical table. *Tissue Eng Part C Methods*. 2013;19(9):688-96. DOI: 10.1089/ten.TEC.2012.0633.
26. Nikolavsky D, Manwaring J, Bratslavsky G, Caza T, Landas S, Hryniewicz-Jankowska A, Kotula L. Novel Concept and Method of Endoscopic Urethral Stricture Treatment Using Liquid Buccal Mucosal Graft. *J Urol*. 2016;196(6):1788-1795. DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.028.
27. Engberg GR, Chamorro CI, Nordenskjöld A, Fossum M. Expansion of Submucosal Bladder Wall Tissue In Vitro and In Vivo. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5415012. DOI: 10.1155/2016/5415012.
28. Chamorro CI, Zeiai S, Reinfeldt Engberg G, Fossum M. Minced Tissue in Compressed Collagen: A Cell-containing Biotransplant for Single-staged Reconstructive Repair. *J Vis Exp*. 2016;(108):53061. DOI: 10.3791/53061.
29. Nuutila K, Singh M, Kruse C, Philip J, Catterson EJ, Eriksson E. Titanium wound chambers for wound healing research. *Wound Repair Regen*. 2016;24(6):1097-1102. DOI: 10.1111/wrr.12472.
30. Lumen N, Campos-Juanatey F, Greenwell T, Martins FE, Osman NI, Riechardt S, Waterloos M, Barratt R, Chan G, Esperto F, Ploumidis A, Verla W, Dimitropoulos K. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease (Part 1): Management of Male Urethral Stricture Disease. *Eur Urol*. 2021;80(2):190-200. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.022.
31. Zurina IM, Shpichka AI, Saburina IN, Kosheleva NV, Gorkun AA, Grebenik EA, Kuznetsova DS, Zhang D, Rochev YA, Butnaru DV, Zharikova TM, Istranova EV, Zhang Y, Istranov LP, Timashev PS. 2D/3D buccal epithelial cell self-assembling as a tool for cell phenotype maintenance and fabrication of multilayered epithelial linings in vitro. *Biomed Mater*. 2018;13(5):054104. DOI: 10.1088/1748-605X/aace1c.
23. Jimi S, Takagi S, De Francesco F, Miyazaki M, Saparov A. Acceleration of Skin Wound-Healing Reactions by Autologous Micrograft Tissue Suspension. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):321. DOI: 10.3390/medicina56070321.
24. Miranda R, Farina E, Farina MA. Micrografting chronic lower extremity ulcers with mechanically disaggregated skin using a micrograft preparation system. *J Wound Care*. 2018;27(2):60-65. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.2.60.
25. Ajallouei F, Zeiai S, Rojas R, Fossum M, Hilborn J. One-stage tissue engineering of bladder wall patches for an easy-to-use approach at the surgical table. *Tissue Eng Part C Methods*. 2013;19(9):688-96. DOI: 10.1089/ten.TEC.2012.0633.
26. Nikolavsky D, Manwaring J, Bratslavsky G, Caza T, Landas S, Hryniewicz-Jankowska A, Kotula L. Novel Concept and Method of Endoscopic Urethral Stricture Treatment Using Liquid Buccal Mucosal Graft. *J Urol*. 2016;196(6):1788-1795. DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.028.
27. Engberg GR, Chamorro CI, Nordenskjöld A, Fossum M. Expansion of Submucosal Bladder Wall Tissue In Vitro and In Vivo. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5415012. DOI: 10.1155/2016/5415012.
28. Chamorro CI, Zeiai S, Reinfeldt Engberg G, Fossum M. Minced Tissue in Compressed Collagen: A Cell-containing Biotransplant for Single-staged Reconstructive Repair. *J Vis Exp*. 2016;(108):53061. DOI: 10.3791/53061.
29. Nuutila K, Singh M, Kruse C, Philip J, Catterson EJ, Eriksson E. Titanium wound chambers for wound healing research. *Wound Repair Regen*. 2016;24(6):1097-1102. DOI: 10.1111/wrr.12472.
30. Lumen N, Campos-Juanatey F, Greenwell T, Martins FE, Osman NI, Riechardt S, Waterloos M, Barratt R, Chan G, Esperto F, Ploumidis A, Verla W, Dimitropoulos K. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease (Part 1): Management of Male Urethral Stricture Disease. *Eur Urol*. 2021;80(2):190-200. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.022.
31. Zurina IM, Shpichka AI, Saburina IN, Kosheleva NV, Gorkun AA, Grebenik EA, Kuznetsova DS, Zhang D, Rochev YA, Butnaru DV, Zharikova TM, Istranova EV, Zhang Y, Istranov LP, Timashev PS. 2D/3D buccal epithelial cell self-assembling as a tool for cell phenotype maintenance and fabrication of multilayered epithelial linings in vitro. *Biomed Mater*. 2018;13(5):054104. DOI: 10.1088/1748-605X/aace1c.

Сведения об авторах

Андрей Николаевич Шибяев — кандидат медицинских наук; ведущий научный сотрудник урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5568-3342>
e-mail: anshibaev@rambler.ru

Юлия Викторовна Павлова — кандидат медицинских наук; научный сотрудник урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3042-8708>
e-mail: 9250659260@mail.ru

Information about the authors

Andrew N. Shibaev — M.D., Cand.Sc.(Med); Leading Researcher, Urology Division, Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5568-3342>
e-mail: anshibaev@rambler.ru

Yulia V. Pavlova — M.D., Cand.Sc.(Med); Researcher, Urology Division, Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3042-8708>
e-mail: 9250659260@mail.ru

Владимир Викторович Базаев — доктор медицинских наук, профессор; ведущий научный сотрудник урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5421-8900>
e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Алексей Алексеевич Подойницын — доктор медицинских наук; руководитель урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9739-6248>
e-mail: a4955145801@gmail.com

Дмитрий Ибрагимович Султанов — ординатор кафедры урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4270-3305>
e-mail: dimastj1@rambler.ru

Артём Дмитриевич Шинкарёв — курсант ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-4883-4026>
e-mail: metrash98@mail.ru

Руслан Сулейманович Сулейманов — врач-уролог хирургического отделения университетской клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России
г. Тверь, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0534-0472>
e-mail: rusuromed@gmail.com

Vladimir V. Bazaev — M.D., Dr.Sc.(Med); Full Prof.; Leading Researcher, Urology Division, Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5421-8900>
e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Alexey A. Podoinitsin — M.D., Dr.Sc.(Med); Head, Urology Division, Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9739-6248>
e-mail: a4955145801@gmail.com

Dmitry I. Sultanov — Resident, Urology Division, Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4270-3305>
e-mail: dimastj1@rambler.ru

Artem D. Shinkarev — Cadet, Kirov Military Medical Academy
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4883-4026>
e-mail: metrash98@mail.ru

Ruslan S. Suleymanov — M.D.; Urologist, Surgery Division, Tver State Medical University Clinic
Tver, Russia
<https://orcid.org/0000-0002-0534-0472>
e-mail: rusuromed@gmail.com

УДК 616.62-08:616.65-007.61
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-84-95>



Комбинированная терапия симптомов нарушенного мочеиспускания, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

© Сергей В. Шкодкин^{1, 2}, Михаил В. Покровский², Степан С. Красняк³,
Алексей В. Полищук^{2, 4}, Сергей В. Чирков^{2, 5}, Ольга В. Чурикова^{2, 6},
Наталья А. Кравцова⁷

¹ ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»
308007, Россия, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Минобрнауки России
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

³ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
105425, Россия, г. Москва 3-я Парковая ул., д. 51, стр. 1

⁴ ООО «Клиника доктора Фомина – Белгород»
308015, Россия, г. Белгород, ул. Преображенская, д. 119

⁵ ОГБУЗ «Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского»
309506, Россия, Белгородская область, г. Старый Оскол, ул. Комсомольская, д. 81/14

⁶ ООО Медицинский центр «Промедика»
308036, Россия, г. Белгород, ул. Щорса, 36а

⁷ ООО Клинико-диагностический центр «Энергия жизни»
308024, г. Белгород, ул. Лермонтова, д. 47а

Аннотация

Введение. Симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ) являются серьёзной полиэтиологичной проблемой применительно к мужской популяции. Побочные эффекты медикаментозных агентов, используемых для лечения СНМ, в достаточной степени снижают комплаентность терапии. По данным литературы частота отказа от предложенного лечения в течение года варьирует от 20 до 80%. В ряде исследований показаны преимущества фитотерапии СНМ в плане меньшего числа побочных эффектов и роста приверженности к лечению. Однако для получения рекомендательной базы высокого уровня требуется проведение клинических исследований.

Цель исследования. Оценить эффективность препарата «Гардапрост»® в комбинированной терапии СНМ.

Материалы и методы. В исследование включено 57 мужчин с диагнозом Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) в возрасте 60 – 70 лет, имеющих аденомы средних и больших размеров, умеренную и выраженную симптоматику по I-PSS, морфологически исключённый рак простаты, без признаков мочевого инфекции. Пациенты рандомизированы в 2 группы наблюдения. В контрольной группе терапия Тамсулозином 0,4 мг раз в день. Пациенты основной группы в дополнение к Тамсулозину получали «Гардапрост»® 0,4 мг раз в день. Длительность наблюдения в обеих группах составила 360 дней. В статистический анализ включены данные 56 мужчин. Для оценки терапии на скрининговом визите и на 180 и 360 сутки проанализированы I-PSS, дневник мочеиспускания, IIEF-5, анализ мочи, простат-специфический антиген, урофлоуметрия, УЗИ. Для определения межгрупповых различий в нормально распределённых переменных использовали t-критерий для парных выборок и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для переменных с распределением, отличным от нормального использовался двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок. Статистически значимыми считали события при вероятности больше 95%.

Результаты. На момент включения в исследование группы были сопоставимы по контрольным параметрам. В основной группе имела место более выраженная положительная динамика по баллу I-PSS, максимально-му потоку и объёму остаточной мочи, что соответствовало $7,9 \pm 2,1$ баллов, $18,0 \pm 7,3$ мл/с, $23,6 \pm 13,6$ мл vs $19,7 \pm 7,2$ баллов, $10 \pm 3,5$ мл/с, $65,9 \pm 33,2$ мл в основной и контрольной группах соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, в основной группе наблюдения зарегистрировано снижение объёма предстательной железы на 18,8% ($p < 0,001$).

Заключение. Нами получены обнадеживающие долгосрочные результаты применения препарата «Гардапрост»® в комбинированной терапии умеренных и выраженных СНМ, обусловленных ДГПЖ среднего и большого объема.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; СНМ; симптомы нижних мочевых путей; СНМП; фитотерапия; куркумин; генистеин; эпигаллокатехина-3-галлат

Аббревиатуры: симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ); доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ); шкала оценки симптомов аденомы простаты (IPSS); международный индекс эректильной функции (IIEF-5); дисперсионный анализ (ANOVA); простат-специфический антиген (ПСА); ультразвуковое исследование (УЗИ)

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: Сергей В. Шкодкин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное руководство; Михаил В. Покровский — научное редактирование, критический обзор; Степан С. Красняк — статистическая обработка данных, анализ данных; Алексей В. Полищук — обзор литературы; Сергей В. Чирков — написание текста рукописи; Ольга В. Чурикова, Наталья А. Кравцова — сбор данных.

✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Валентинович Шкодкин; e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.01.2022. **Принята к публикации:** 09.03.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Шкодкин С.В., Покровский М.В., Красняк С.С., Полищук А.В., Чирков С.В., Чурикова О.В., Кравцова Н.А. Комбинированная терапия симптомов нарушенного мочеиспускания, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Вестник урологии*. 2022;10(1):84-95. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-84-95.

Combination therapy for benign prostate hyperplasia-related urinary symptoms

© Sergey V. Shkodkin^{1, 2}, Mikhail V. Pokrovskiy², Stepan S. Krasnyak³, Alexey V. Polishchuk^{2, 4}, Sergey V. Chirkov^{2, 5}, Olga V. Churikova^{2, 6}, Natalia A. Kravtsova⁷

¹ St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital
Russian Federation, 308007, Belgorod, 8/9 Nekrasova St.

² Belgorod State National Research University
Russian Federation, 308015, Belgorod, 85 Victory St.

³ Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center
Russian Federation, 105425, Moscow, 51 bldg. 1 3rd Parkovaya St.

⁴ «Dr. Fomin's Medical Center – Belgorod», Ltd.
Russian Federation, 308000, Belgorod, 119 Preobrazhenskaya St.

⁵ St. Luke of Crimea Stariy Oskol District Hospital
Russian Federation, 309506, Belgorod region, Stariy Oskol, 81/14 Komsomolskaya St.

⁶ «Promedika» Medical Centre, Ltd.
Russian Federation, 308036, Belgorod, 48A Shchorsa St.

⁷ «Energy of Life» Clinical and Diagnostic Centre, Ltd.
Russian Federation, 308027, Belgorod, 47A Lermontov St.

Abstract

Introduction. Non-neurogenic lower urinary tract symptoms (LUTS) are a serious polyetiologic problem in the male population. The side effects of the medication agents used to treat LUTS significantly reduce treatment compliance. According to the literature data, the frequency of refusal for the proposed treatment during the year varies from 20 to 80%. Several studies have shown the benefits of herbal medicine for LUTS concerning the fewer side effects and increased adherence to treatment. However, to obtain a high-level recommendation base, clinical trials are required.

Objective. To evaluate the effectiveness of Gardaprost® in LUTS combination therapy.

Materials and methods. The study included 57 men aged 60 – 70 years with diagnosed medium- or large-volume benign prostatic hyperplasia (BPH) and moderate-to-severe LUTS according to IPSS, morphologically excluded prostate cancer, without urinary infection signs. The patients were randomized into two follow-up groups. Tamsulosin 0.4 mg

q.d. was prescribed to patients in the control group. Patients of the main group received Gardaprost® 0.4 mg q.d. in addition to Tamsulosin. The follow-up period in both groups was one-year. The statistical analysis includes data from 56 men. To evaluate therapy at the screening visit and on days 180 and 360, IPSS, urination diary, IIEF-5, urinalysis, prostate-specific antigen, uroflowmetry, ultrasound were analyzed. Paired t-test and one-way ANOVA test were used to determine intergroup differences in normally distributed variables. For variables with a distribution other than normal, Friedman's two-way ANOVA for related samples was used. Events with a probability greater than 95% were considered statistically significant.

Results. At the time of inclusion in the study, the groups were comparable concerning the control parameters. In the main group, there was a more pronounced positive dynamics in the IPSS score, maximum urine flow rate, and post-void residual urine volume, which corresponded to 7.9 ± 2.1 points, 18.0 ± 7.3 ml/sec, 23.6 ± 13.6 ml vs. 19.7 ± 7.2 points, 10 ± 3.5 ml/sec, 65.9 ± 33.2 ml in the main and control groups, respectively ($p < 0.001$). Additionally, in the main observation group, a decrease in prostate volume was recorded by 18.8% ($p < 0.001$) was recorded.

Conclusion. We have obtained encouraging long-term results from the use of Gardaprost® in combination therapy of moderate-to-severe LUTS caused by medium- and large-volume BPH.

Keywords: benign prostate hyperplasia; BPH; lower urinary tract symptom; LUTS; herbal medicine; curcumin; genistein; epigallocatechin-3-gallate

Abbreviations: benign prostatic hyperplasia (BPH); lower urinary tract symptom (LUTS); analysis of variance (ANOVA); International Prostate Symptoms Score (IPSS); International Index of Erectile Function (IIEF-5); prostate-specific antigen (PSA)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Informed consent. All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contribution: S.V. Shkodkin — research concept; research design development; supervision; M.V. Pokrovsky — scientific editing; critical review; S.S. Krasnyak — data analysis; statistical data processing; A.V. Polishchuk — literature review; S.V. Chirkov — data analysis; drafting the manuscript; O.V. Churikova — data acquisition; N.A. Kravtsova — data acquisition.

✉ **Corresponding author.** Sergey Valentinovich Shkodkin; e-mail: shkodkin-s@mail.ru

For citation: Shkodkin S.V., Pokrovsky M.V., Krasnyak S.S., Polishchuk A.V., Chirkov S.V., Churikova O.V., Kravtsova N.A. Combination therapy for benign prostate hyperplasia-related urinary symptoms. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):84-95. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-84-95.

Введение

Симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ) являются серьёзной проблемой как в женской, так и в мужской популяции и имеют тенденцию прогрессирования с возрастом [1]. Несмотря на то, что СНМ являются крайне полиэтиологичной проблемой, особенно применительно к мужскому населению, несомненно большую часть в последнем случае составляет доброкачественная гиперплазия предстательной железы. СНМ, связанные с ДГПЖ, становятся большой социальной проблемой как для пожилых пациентов, так и для систем здравоохранения, увеличивая частоту госпитализаций, продолжительность нетрудоспособности и инвалидизацию, а также расходы на амбулаторное лечение [1, 2, 3]. Несомненно, что на сегодняшний день основной опцией лечения пациентов с ДГПЖ является медикаментозная терапия [1, 2]. Арсенал фармакологических средств, находящихся в рекомендательной базе, позволяет реализовать персонализированный подход в отношении различных СНМ как в рамках монотерапии, так и в комбинации предлагаемых групп препаратов

[2,4]. Однако нельзя выпускать из виду ряд побочных эффектов, свойственных медикаментозным агентам, которые безусловно суммируются при назначении комбинированного лечения. Это в достаточной степени снижает комплаентность терапии СНМ. По данным литературы частота отказа от предложенного лечения в течение года варьирует от 20 до 80%. Использование альфа-1-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа редуктазы, М-холинолитиков, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа сопряжено с риском развития сердечно-сосудистых, гастроинтестинальных, когнитивных и эякуляторных расстройств и эректильной дисфункции [5]. В связи с этим, если мы обратимся к рекомендательной базе Международного геронтологического общества, то из всего широкого спектра фармакологических агентов к безопасному использованию рекомендованы финастерид и троспия хлорид. Также наши коллеги считают недопустимой полипрагмазию у пациентов старше 60 лет, что ставит под сомнение безопасность комбинированной терапии СНМ в этой возрастной группе [3, 6]. В ряде исследований показаны преиму-

щества фитотерапии СНМ в плане меньшего числа побочных эффектов и более высокой приверженности к лечению. Возможность фитотерапии СНМ длительное время обсуждается на страницах клинических рекомендаций ведущих урологических ассоциаций [7, 8, 9]. Однако для получения рекомендательной базы высокого уровня по возможности использования фитотерапии у этих пациентов требуется проведение клинических исследований соответствующего уровня.

Цель исследования: оценить эффективность препарата «Гардапрост»® в комбинированной терапии СНМ.

Материалы и методы

В исследование было включено 57 мужчин с диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании и соответствующих следующим критериям включения: возраст 60 – 70 лет; объём предстательной железы 50 – 100 см³; объём остаточной мочи менее 200 мл; максимальный поток по урофлоурограмме 5 – 15 мл/с; интравезикальная простатическая прострузия менее 10 мм; I-PSS 15 – 25 баллов; уровень простат-специфического антигена (ПСА) 4 – 10 нг/мл; пациенты с морфологически исключённым раком простаты; отсутствие воспалительных изменений в анализе мочи и отрицательная урокультура. Критериями невключения в исследование на момент 1 визита стали: перенесённые ранее хирургические вмешательства на органах малого таза, термотерапия, лучевая терапия органов таза, склероз шейки мочевого пузыря или стриктура уретры в анамнезе; осложнённое течение ДГПЖ (в том числе камни и дивертикулы мочевого пузыря, рецидивирующая мочевиная инфекция, хронический бактериальный простатит, нарушение функции верхних мочевых путей); нуждающиеся в оперативном лечении или применении любого другого вида неотложного лечения интеркуррентных заболеваний с целью предотвращения прогрессирования заболевания и нанесения вреда здоровью пациента; одновременный приём ингибиторов 5 α -редуктазы; хронический алкоголизм, наркомания или психические заболевания; наличие сопутствующих заболеваний в стадии

декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования; гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого и контрольного препарата; участие пациента в других клинических исследованиях в течение последнего месяца или в настоящее время. После включения в исследование пациенты были рандомизированы в 2 группы наблюдения. В контрольной группе для терапии СНМ, связанных с ДГПЖ, использовали оригинальный тамсулозин 0,4 мг (1 капсула) 1 раз в день. Пациенты основной группы в дополнение к тамсулозину получали «Гардапрост»® на регулярной основе по одной капсуле (400 мг) 1 раз в день. Длительность наблюдения в обеих группах составила 360 дней. После обработки выбросов и экстремальных значений в статистический анализ были включены данные 56 мужчин: 30 составили основную и 26 — контрольную группы.

В рамках исследования пациентам на контрольных точках 180 и 360 суток оценена выраженность симптоматики на основании валидированных шкал-опросников: тяжесть СНМ по шкале International Prostatic Symptom Score (IPSS) и дневника мочеиспускания, заполняемого в течение 3 суток, качество эректильной функции по сокращённой шкале International Index of Erectile Function (IIEF-5). Для регистрации динамики терапевтического эффекта на этих же сроках наблюдения использованы следующие лабораторно-инструментальные параметры: количественная оценка клеточного состава мочи по Нечипоренко, максимальный поток мочи и форма урофлоурограммы, объём предстательной железы и остаточной мочи на основании ультразвукового исследования (УЗИ) из трансабдоминального доступа, сывороточный уровень общего ПСА.

Описание исследуемого препарата: «Гардапрост»® представляет собой натуральный комплекс природного происхождения. Стандартная капсула 400 мг содержит: экстракт зелёного чая (*Camellia sinensis*) — 120 мг (в т.ч. эпигаллокатехин-3-галлата — 75 мг), куркумин — не менее 25 мг, генистеин (из соевых бобов) — не менее 65 мг. Вспомогательные компоненты: желатин. Одна упаковка содержит 30 капсул.

Методы статистического анализа. Анализ скрининговых и контрольных параметров в обеих группах исследования

на характер распределения проводили на основании теста Колмогорова-Смирнова. Для статистической обработки результатов применяли статистический программный пакет IBM SPSS Statistica 23 («StatSoft Inc.», IBM SPSS Corp., Tulsa, CA, USA). В качестве средних величин использовали среднюю арифметическую, а для представления отклонений от средней величины – среднее квадратичное отклонение. Для определения межгрупповых различий в нормально распределённых переменных использовали t-критерий для парных выборок и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для переменных с распределением, отличным от нормального применили двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Friedman для связанных выборок. Статистически значимыми считали события при вероятности больше 95%.

Результаты

На момент включения в исследование средний возраст пациентов основной группы наблюдения составил $63,5 \pm 2,9$ года, что сопоставимо с контролем $64,4 \pm 5,2$ года ($p = 0,403$). Так же отсутствовали различия по объёму предстательной железы, объёму остаточной мочи, максимальному потоку, суммарному баллу опросников IPSS и IIEF-5, числу дневных и ночных микций, объёму выпитой жидкости и ПСА в основной и контрольной группах наблюдения соответственно ($p > 0,05$) (табл. 1).

Терапия в обеих группах наблюдения сопровождалась достоверно значимым снижением выраженности СНМ на интервалах 6 и 12 месяцев согласно опроснику I-PSS. В контрольной группе наблюдения соответствующие показатели составили $18,6 \pm 2,8$ и $19,7 \pm 7,2$ баллов, что

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп после рандомизации
Table 1. Comparative demographics of groups after randomization

Исследуемый параметр <i>Parameter</i>	Группы наблюдения <i>Follow-up groups</i>		p
	основная <i>main</i> <i>Tamsulosin +</i> <i>Gardaprost®</i>	контрольная <i>control</i> <i>Tamsulosin</i>	
Возраст, лет <i>Age, years</i>	$63,5 \pm 2,9$	$64,4 \pm 5,2$	0,403
Объём предстательной железы, см ³ <i>Prostate volume, cm³</i>	$65,3 \pm 12,05$	$72,5 \pm 24,1$	0,208
Объём остаточной мочи, мл <i>Residual urine volume, ml</i>	$64,4 \pm 10,99$	$79,1 \pm 27,2$	0,130
Максимальный поток мочи, мл/с <i>Maximum flow rate, ml/s</i>	$9,7 \pm 1,3$	$10,5 \pm 2,1$	0,106
Суммарный балл I-PSS, балл <i>Total I-PSS score, points</i>	$23,8 \pm 2,5$	$23,7 \pm 3,0$	0,867
Суммарный балл IIEF-5, балл <i>Total IIEF-5 score, points</i>	$15,6 \pm 5,0$	$18,3 \pm 3,2$	0,170
Число дневных микций, n <i>Daily urination, n</i>	$7,6 \pm 1,4$	$7,8 \pm 1,9$	0,703
Число ночных микций / ноктурия, n <i>Nocturnal urination / nocturia, n</i>	$1,964 \pm 0,96$	$1,963 \pm 0,8$	0,996
Объём выпитой жидкости, мл <i>Fluid in-take, ml</i>	$1675 \pm 275,4$	$1428,6 \pm 285,3$	0,125
ПСА, нг/мл <i>PSA, ng/ml</i>	$4,1 \pm 1,6$	$6,2 \pm 2,5$	0,100

Примечания: ПСА — простат-специфический антиген, IPSS — международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы; IIEF-5 — международный индекс эректильной функции

Notes: PSA — prostate-specific antigen; IPSS — International Prostate Symptom Score; IIEF-5 — International Index of Erectile Function

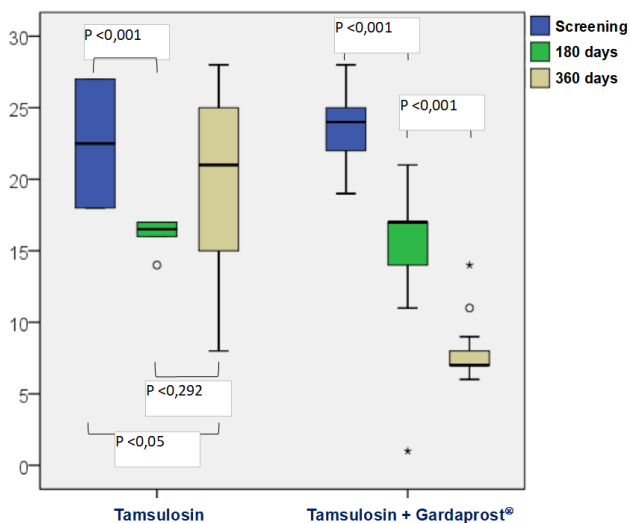


Рисунок 1. Динамика тяжести симптомов нижних мочевых путей на фоне лечения при включении в исследование и через 6 и 12 месяцев терапии на основании оценки суммарного балла IPSS
Figure 1. Dynamics of lower urinary tract symptoms severity during treatment at the inclusion stage, after 6 and 12 months of therapy according to the total IPSS score

на 5,1 и 4,0 балла меньше исходного значения ($p < 0,01$) (рис. 1). В тоже время на фоне приёма тамсулозина в сочетании с «Гардапростом»® отмечена достоверно более выраженная положительная динамика внутри

данной группы наблюдения, что сопровождалось редукцией суммарного балла по шкале IPSS на 8,2 и 16,1 балла, составив $15,6 \pm 3,7$ и $7,9 \pm 2,1$ балла через 6 и 12 месяцев приёма соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1). Это обеспечило достоверные различия между исследуемыми группами на данных контрольных точках исследования ($p < 0,01$) (рис. 1).

Монотерапия тамсулозином достоверно не повлияла на число дневных микций и ноктурию на всем периоде наблюдения, которые на сроках скрининга 180 и 360 суток составили $7,8 \pm 1,9$, $7,96 \pm 2,1$ и $8,6 \pm 2,1$ и $2,0 \pm 0,8$, $1,7 \pm 0,9$ и $1,9 \pm 1$ соответственно ($p > 0,05$) (табл. 2). Напротив, в группе комбинированного лечения отмечена положительная динамика по обоим показателям, и, более того, наилучшая тенденция прослеживается по купированию ноктурии. На аналогичных временных интервалах частота ночных микций составила $1,964 \pm 0,96$, $1,1 \pm 0,8$ и $0,3 \pm 0,5$, что имеет статистически достоверные различия как внутри основной группы наблюдения, так и по отношению к контролю ($p < 0,01$) (табл. 2). Подобные, хотя и менее выраженные тенденции, прослеживаются и в отношении частоты дневных микций в основной группе наблю-

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп после рандомизации
Table 2. Comparative demographics of groups after randomization

	Сроки наблюдения Follow-up periods			p**		
	скрининг screening	180 суток 180 days	360 суток 360 days	скрининг vs 180 суток screening vs 180 days	скрининг vs 360 суток screening vs 360 days	180 суток vs 360 суток 180 days vs 360 days
Дневные микции, n Daily urinations, n						
Tamsulosin	$7,8 \pm 1,9$	$7,96 \pm 2,1$	$8,6 \pm 2,1$	0,655	0,068	0,147
Tamsulosin + Gardaprost®	$7,6 \pm 1,4$	$5,9 \pm 1,0$	$5,3 \pm 0,9$	< 0,001	< 0,001	0,004
p*	0,703	< 0,001	< 0,001			
Ночные микции, n Night urinations, n						
Tamsulosin	$1,96 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,9$	$1,9 \pm 1,0$	0,11	0,852	0,379
Tamsulosin + Gardaprost®	$1,96 \pm 0,96$	$1,1 \pm 0,8$	$0,3 \pm 0,5$	< 0,001	< 0,001	0,001
p*	0,996	0,007	< 0,001			

Примечание: p* — достоверность различия между группами, p** — достоверность различия внутри группы

Note: p* — differences between groups, p** — in-group differences

Таблица 3. Динамика объема выпитой жидкости и суточного диуреза в группах наблюдения при включении в исследование и через 6 и 12 месяцев терапии

Table 3. Dynamics of the fluid in-take and daily urine output in the follow-up groups at the inclusion stage, after 6 and 12 months of therapy

	Сроки наблюдения Follow-up periods			p**		
	скрининг screening	180 суток 180 days	360 суток 360 days	скрининг vs 180 суток screening vs 180 days	скрининг vs 360 суток screening vs 360 days	180 суток vs 360 суток 180 days vs 360 days
Объем принятой жидкости, мл Fluid in-take, ml						
Tamsulosin	1428,6 ± 285,3	1442,9 ± 426,1	1509,05 ± 308,6	0,845	0,197	0,438
Tamsulosin + Gardaprost®	1675 ± 275,4	1750 ± 288,7	1662,5 ± 193,1	0,744	0,942	0,213
p*	0,125	0,184	0,352			
Суточный диурез, мл Daily urine output, ml						
Tamsulosin	1290,4 ± 451,6	1290,4 ± 489,92	1353,1 ± 469,3	1	0,318	0,321
Tamsulosin + Gardaprost®	1390,4 ± 367,1	1263,8 ± 579,64	1240,8 ± 562,5	0,145	0,111	0,658
p*	0,43	0,867	0,465			

Примечание: p* — достоверность различия между группами, p** — достоверность различия внутри группы

Note: p* — differences between groups, p** — in-group differences

дения ($p < 0,05$) (табл. 2). При этом нужно отметить, что в группах наблюдения за время проводимого исследования отсутствовали различия как по объему употребляемой жидкости, так и суточному диурезу ($p > 0,05$) (табл. 3).

Пациенты основной группы наблюдения исходно имели более выраженную эректильную дисфункцию, суммарный балл по опроснику составил $15,6 \pm 5$ про-

тив $18,3 \pm 3,2$ в контроле ($p = 0,017$) (табл. 4). За период наблюдения в основной группе регистрировали тенденцию усиления эректильной функции, что выразилось в повышении балла по IIEF-5 до $16,7 \pm 4,3$ и $20 \pm 4,4$ на соответствующих контрольных точках ($p < 0,001$), тогда как в контроле не отмечено выраженной динамики по данному показателю $18,3 \pm 3,2$, $18,2 \pm 4,4$ и $17 \pm 3,5$ баллов ($p > 0,05$, табл. 4).

Таблица 4. Международный индекс эректильной функции в группах наблюдения при включении в исследование и через 6 и 12 месяцев терапии

Table 4. International index of erectile function in the follow-up groups at the inclusion stage, after 6 and 12 months of therapy

	Сроки наблюдения Follow-up periods			p**		
	скрининг screening	180 суток 180 days	360 суток 360 days	180 суток 180 days	скрининг screening	180 суток 180 days
Tamsulosin	18,3 ± 3,2	18,2 ± 4,4	17 ± 3,5	0,862	0,081	0,084
Tamsulosin + Gardaprost®	15,6 ± 5,0	16,7 ± 4,3	20 ± 4,4	0,282	< 0,001	0,002
p*	0,017	0,207	0,15			

Примечание: p* — достоверность различия между группами, p** — достоверность различия внутри группы

Note: p* — differences between groups, p** — in-group differences

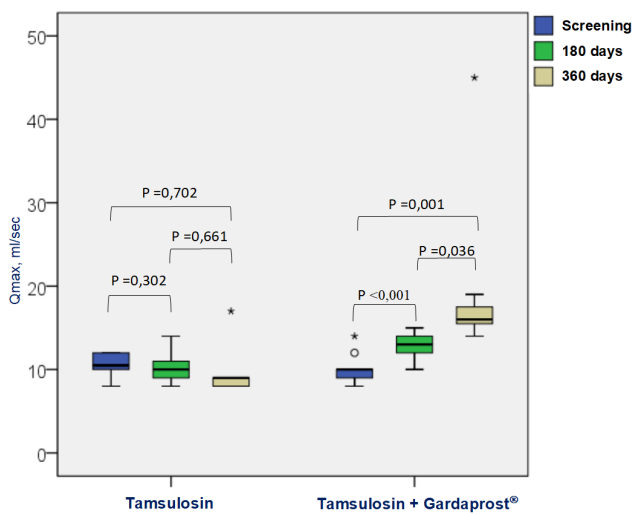


Рисунок 2. Динамика максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) в основной и контрольной группах
Figure 2. Dynamics of the maximum urination flow rate (Q_{max}) in the main and control groups

Таким образом, к выходу из эксперимента в группах отсутствовали различия по баллу IIEF-5 ($p = 0,15$) (табл. 4), и частоте анэякуляции, которая составила в контрольной и основной группах 19,2 и 20% соответственно ($p > 0,05$).

Положительная клиническая динамика по опроснику I-PSS в контрольной группе

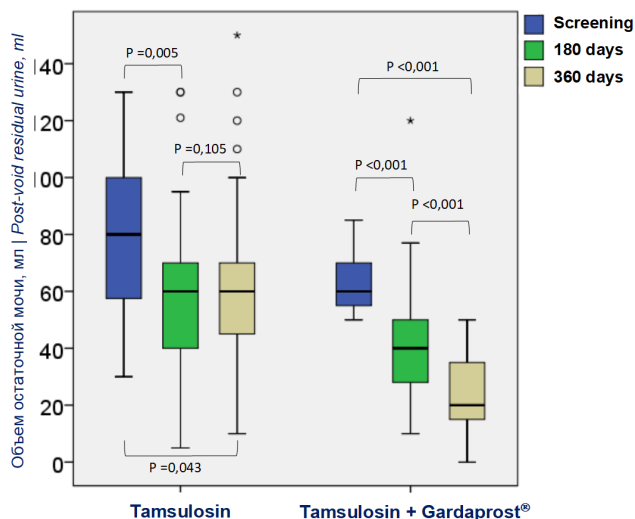


Рисунок 3. Динамика объема остаточной мочи (в мл) на фоне приема тамсулозина и тамсулозина + «Гардапростом»®
Figure 3. Dynamics of post-void residual urine (ml) while taking tamsulosin and tamsulosin + Gardaprost®

наблюдения не коррелировала с урофлоуметрическими показателями. Так, максимальная скорость мочеиспускания в контрольной группе достоверно не изменилась на протяжении всего периода наблюдения ($p > 0,05$) (рис. 2). В основной группе наблюдения через 6 месяцев максимальная скорость мочеиспускания увеличилась на 28,6%, а через 12 месяцев на 83,7%, что составило на этих контрольных точках $9,8 \pm 1,3$ мл/с, $12,6 \pm 1,4$ мл/с и $18,0 \pm 7,3$ мл/с соответственно ($p < 0,05$) (рис.2). Кроме того, имелись достоверные различия между основной и контрольной группами после начала терапии по результатам ANOVA. Так, критерий достоверности на скрининговом визите не показал отличий между группами $p = 0,106$, а через 6 и 12 месяцев соответственно составил $p = 0,00112$ и $p = 0,00001$ (рис. 2).

В обеих группах наблюдения отмечена положительная динамика по объёму остаточной мочи, сохранившаяся до последней контрольной точки и характеризовавшаяся достоверным снижением объёма остаточной мочи относительно скринингового визита. Средний объём остаточной мочи после 6 месяцев приёма тамсулозина снизился на 24% с $79,1 \pm 27,2$ до $60,2 \pm 32,5$ мл ($p = 0,005$) (рис. 3), а к окончанию исследования отмечен статистически недостоверный рост и данный показатель достиг

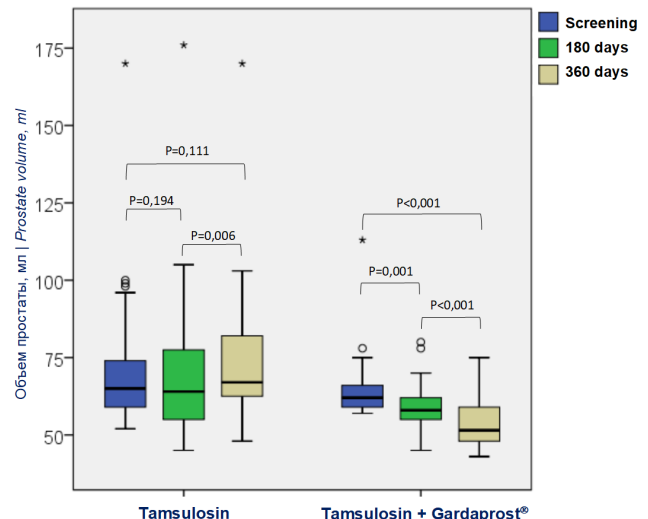


Рисунок 3. Динамика объема предстательной железы (мл) на фоне приема тамсулозина и тамсулозина в сочетании с «Гардапростом»® в течение 12 месяцев
Figure 3. Dynamics of the prostate volume (ml) while taking tamsulosin and tamsulosin + Gardaprost® for 12 months

65,9 ± 33,2 мл ($p = 0,105$) (рис. 3), что, однако, на 17% было ниже скринингового визита и эти различия оставались достоверными ($p < 0,043$) (рис. 3). В основной группе за этот же период времени объем остаточной мочи снизился на 36% и 63% соответственно ($64,4 \pm 10,99$ vs $41,1 \pm 21,9$ vs $23,6 \pm 13,6$ мл; $p < 0,001$) (рис. 3).

При включении в исследование различий в объеме простаты между группами наблюдения не было ($p = 0,208$) (табл. 1). Прием «Гардапрост»® достоверно снизил объем предстательной железы, который в основной группе через 12 месяцев достоверно уменьшился на 18,8% ($65,7 \pm 11,9$ vs $53,3 \pm 8,0$ мл; $p < 0,001$) относительно скрининга (рис. 4). При этом в контрольной группе наблюдения объем предстательной железы достоверно не изменился на протяжении всего периода наблюдения, составив $72,15 \pm 24,1$ vs $74,2 \pm 24,4$ ($p = 0,1$) (рис. 4).

Обсуждение

Патогенез развития ДГПЖ и связанных с этим СНМ до конца неясен. Классические взгляды на патогенез СНМ включают механическую обструкцию гиперплазированной простатой, динамическую обструкцию за счёт спазма шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры и воспалительные изменения в простате [1, 3]. Последние, по данным многоцентровых исследований, являются предиктором прогрессии заболевания и риска хирургического лечения [2, 4, 6]. Использование альфа-1-адреноблокаторов (АБ) является наиболее популярным в лечении ДГПЖ, что обусловлено быстрым и стабильным снижением на треть выраженности СНМ [1, 5]. Однако применение АБ не приводит к редукции риска хирургических вмешательств и абсолютно логичным, и доказанным на сегодняшний день является комбинация лекарственных препаратов с различным механизмом действия. И наиболее изученной в данном аспекте является комбинация АБ и ингибиторов 5-альфа редуктазы (5-АРИ) [2]. Другим важным моментом является то, что наряду с суммацией положительных эффектов аналогичные тенденции отмечены и у побочных: сердечно-сосудистые проблемы, эректильные и эякуляторные расстройства, гинекомастия, головокружение, головная боль и боль в груди [6]. Таким образом, поиск эффективных и безопасных

препаратов для лечения СНМ, связанных с ДГПЖ, является актуальной проблемой современной урологии.

Комбинированная годовая терапия ДГПЖ тамсулозином и «Гардапрост»® в нашем исследовании показала преимущества перед монотерапией тамсулозином. Считаем, что дополнительный бонус от использования «Гардапрост»® связан с антипролиферативным, противовоспалительным и антицитокиновым эффектом его компонентов.

Молекула куркумина, входящая в состав препарата, подавляет пролиферацию клеток и усиливает апоптоз [10]. Эти эффекты могут быть объяснены подавляющим действием на фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1α), который был предложен в качестве ключевой молекулы патогенеза ДГПЖ. В свою очередь, экспрессия HIF-1α на клеточных мембранах опосредована секрецией провоспалительных цитокинов [10]. Другими авторами показано, что куркумин является мощным блокатором фактора некроза опухолей (TNF) и липооксигеназы-1 (LOX-1). Антипролиферативные эффекты так же могут быть ассоциированы со снижением экспрессии трансформирующего (TGF) и инсулиноподобного факторов роста (IGF) [11].

Другой компонент — генистеин является типичным фитоэстрогенным соединением, химически гомологичным эстрадиолу. Генистеин вызывает апоптоз и другие цитотоксические процессы, дозозависимо снижая рост как ДГПЖ, так и клеток аденокарциномы предстательной железы [12]. Исследования *in vitro* показали, что генистеин подавляет пролиферацию андрогензависимой и гормонально резистентной культуры клеток предстательной железы человека [13].

Третьим компонентом препарата является эпигаллокатехин-3-галлат. В исследованиях показано, что эпигаллокатехин подавляет пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз в раковых клетках, воздействуя на процессы ангиогенеза и, в частности, ингибируя активацию некоторых типов рецепторных тирозинкиназ (EGF) [14]. Другой путь реализации антипролиферативных свойств эпигаллокатехина заключается в способности ингибировать метастазирование опухоли и вызывать каспазозависимый и независимый апоптоз за счёт увеличения проницаемости лизосомальной

мембраны и аутофагии. [15]. Известно, что эпигаллокатехин также способствует снижению выработки активных форм кислорода и азота, тем самым подавляет секрецию провоспалительных цитокинов, демонстрируя противовоспалительные эффекты [16]. Так же были представлены результаты органспецифического подавления клеточной пролиферации в ДГПЖ, что сопровождалось нарушениями организации цитоскелета и взаимодействий внеклеточного матрикса [17].

Полученные предпочтения пациентами основной группы наблюдения мы как раз связываем с антипролиферативными, проапоптотическими и противовоспалительными эффектами компонентов «Гардапрост»®, что нашло своё отражение в достоверном снижении объёма предстательной железы через год от начала применения препарата. Это обеспечило

лучшие клинические и уродинамические показатели в данной группе. Нами не зарегистрированы перекрёстные побочные эффекты, характерные для 5-АРИ, что может быть обусловлено как отсутствием влияния на гидроксирование тестостерона у «Гардапрост»®, так и эффектом малой выборки.

Заключение

Нами получены обнадеживающие долгосрочные результаты применения препарата «Гардапрост»® в комбинированной терапии умеренных и выраженных СНМ, обусловленных ДГПЖ среднего и большого объёма. Для получения доказательной базы высокого уровня, в том числе и в отношении профиля безопасности такой терапии целесообразно увеличение выборки в плацебо-контролируемых исследованиях.

Литература

1. Ергаков Д.В., Мартов А.Г. Симптомы нижних мочевыводящих путей вследствие гиперплазии предстательной железы в 2017 г.: обновления 32-го съезда Европейской ассоциации урологов. *Урология*. 2017;3-S3:36-44. DOI: 10.18565/urol.2017.3-supplement. 36-44.
2. Виноградов И.В. Оценка эффективности и переносимости комбинированной терапии симптомов нижних мочевых путей у пациентов с хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(1):37-43. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-37-42.
3. Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Aging Male*. 2019;22(1):12-19. DOI: 10.1080/13685538.2018.1434772.
4. Старцев В.Ю., Дударев В.А., Севрюков Ф.А., Забродина Н.Б. Экономические аспекты лечения больных с нарушениями мочеиспускания, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология*. 2019;(6):115-119. DOI: 10.18565/urol.2019.6.115-119.
5. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. *Урология*. 2018;(S1):30-45. eLIBRARY ID: 36320172.
6. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, Wehling M. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. 2015;44(5):745-55. DOI: 10.1093/ageing/afv077.

References

1. Ergakov D.V., Martov A.G. Lower urinary tract symptoms due to prostatic hyperplasia in 2017: updates from the 32nd Congress of the European Association of Urology. *Urologia*. 2017;3-S3:36-44. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.3-supplement. 36-44.
2. Vinogradov I.V. Evaluation of the efficacy and tolerability of combination therapy for lower urinary tract symptoms in patients with chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(1):37-43. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-37-42.
3. Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Aging Male*. 2019;22(1):12-19. DOI: 10.1080/13685538.2018.1434772.
4. Startsev V.Yu., Dudarev V.A., Sevryukov F.A., Zabrodina N.B. Economic aspects of the treatment of patients with urination disorders caused by benign prostatic hyperplasia. *Urologia*. 2019;(6):115-119. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2019.6.115-119.
5. Pushkar D.Yu., Rasner P.I. Lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urologia*. 2018;(S1):30-45. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36320172.
6. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, Wehling M. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. 2015;44(5):745-55. DOI: 10.1093/ageing/afv077.

7. Гильязов А.Х., Асубаев А.Г., Ахметова К.Х., Хутиев С.Я., Терешкин С.В., Мейер Т.Е., Прокофьев А.Ю., Бодесова С.Б. Фитотерапия в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) препаратом Химплазия. *Медицина (Алматы)*. 2014;2(140):54-56. eLIBRARY ID: 37034705.
8. Fornara P, Madersbacher S, Vahlensieck W, Bracher F, Romics I, Kil P. Phytotherapy Adds to the Therapeutic Armamentarium for the Treatment of Mild-To-Moderate Lower Urinary Tract Symptoms in Men. *Urol Int*. 2020;104(5-6):333-342. DOI: 10.1159/000504611.
9. Bhatt NR, Davis NF, Witjes WP, Bjartell A, Caris C, Patel A, de la Taille A, Speakman M, Martínez-Piñero L, Tubaro A. Contemporary use of phytotherapy in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: results from the EVOLUTION European registry. *World J Urol*. 2021;39(7):2661-2667. DOI: 10.1007/s00345-020-03480-w.
10. Kim HJ, Park JW, Cho YS, Cho CH, Kim JS, Shin HW, Chung DH, Kim SJ, Chun YS. Pathogenic role of HIF-1 α in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(1):183-94. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.09.002.
11. Kim SK, Seok H, Park HJ, Jeon HS, Kang SW, Lee BC, Yi J, Song SY, Lee SH, Kim YO, Chung JH. Inhibitory effect of curcumin on testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat model. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:380. DOI: 10.1186/s12906-015-0825-y.
12. Klein CB, King AA. Genistein genotoxicity: critical considerations of in vitro exposure dose. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;224(1):1-11. DOI: 10.1016/j.taap.2007.06.022.
13. Geller J, Sionit L, Partido C, Li L, Tan X, Youngkin T, Nachtsheim D, Hoffman RM. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histoculture. *Prostate*. 1998;34(2):75-9. DOI: 10.1002/(sici)1097-0045(19980201)34:2<75::aid-pros1>3.0.co;2-i.
14. Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(3):396-403. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0331.
15. Nagai K, Jiang MH, Hada J, Nagata T, Yajima Y, Yamamoto S, Nishizaki T. (-)-Epigallocatechin gallate protects against NO stress-induced neuronal damage after ischemia by acting as an anti-oxidant. *Brain Res*. 2002;956(2):319-22. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)03564-3.
16. Chu C, Deng J, Man Y, Qu Y. Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5615647. DOI: 10.1155/2017/5615647.
17. Tepedelen BE, Soya E, Korkmaz M. Epigallocatechin-3-gallate reduces the proliferation of benign prostatic hyperplasia cells via regulation of focal adhesions. *Life Sci*. 2017;191:74-81. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.10.016.
7. Gilyazov A.Kh., Asubaev A.G., Akhmetova K.Kh., Khutiev C.Ya., Tereshkin C.V., Meyer T.E., Prokofiev A.Yu., Bodesova C.B. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) with the medication Himplaziya. *Meditsina (Almaty)*. 2014;2(140):54-56. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37034705.
8. Fornara P, Madersbacher S, Vahlensieck W, Bracher F, Romics I, Kil P. Phytotherapy Adds to the Therapeutic Armamentarium for the Treatment of Mild-To-Moderate Lower Urinary Tract Symptoms in Men. *Urol Int*. 2020;104(5-6):333-342. DOI: 10.1159/000504611.
9. Bhatt NR, Davis NF, Witjes WP, Bjartell A, Caris C, Patel A, de la Taille A, Speakman M, Martínez-Piñero L, Tubaro A. Contemporary use of phytotherapy in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: results from the EVOLUTION European registry. *World J Urol*. 2021;39(7):2661-2667. DOI: 10.1007/s00345-020-03480-w.
10. Kim HJ, Park JW, Cho YS, Cho CH, Kim JS, Shin HW, Chung DH, Kim SJ, Chun YS. Pathogenic role of HIF-1 α in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(1):183-94. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.09.002.
11. Kim SK, Seok H, Park HJ, Jeon HS, Kang SW, Lee BC, Yi J, Song SY, Lee SH, Kim YO, Chung JH. Inhibitory effect of curcumin on testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat model. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:380. DOI: 10.1186/s12906-015-0825-y.
12. Klein CB, King AA. Genistein genotoxicity: critical considerations of in vitro exposure dose. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;224(1):1-11. DOI: 10.1016/j.taap.2007.06.022.
13. Geller J, Sionit L, Partido C, Li L, Tan X, Youngkin T, Nachtsheim D, Hoffman RM. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histoculture. *Prostate*. 1998;34(2):75-9. DOI: 10.1002/(sici)1097-0045(19980201)34:2<75::aid-pros1>3.0.co;2-i.
14. Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(3):396-403. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0331.
15. Nagai K, Jiang MH, Hada J, Nagata T, Yajima Y, Yamamoto S, Nishizaki T. (-)-Epigallocatechin gallate protects against NO stress-induced neuronal damage after ischemia by acting as an anti-oxidant. *Brain Res*. 2002;956(2):319-22. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)03564-3.
16. Chu C, Deng J, Man Y, Qu Y. Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5615647. DOI: 10.1155/2017/5615647.
17. Tepedelen BE, Soya E, Korkmaz M. Epigallocatechin-3-gallate reduces the proliferation of benign prostatic hyperplasia cells via regulation of focal adhesions. *Life Sci*. 2017;191:74-81. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.10.016.

Сведения об авторах

Сергей Валентинович Шкодкин — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; врач уролог урологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2495-5760>
e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Михаил Владимирович Покровский — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой фармакологии, руководитель центра доклинических и клинических исследований Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>
e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Степан Сергеевич Красняк — кандидат медицинских наук; научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>
e-mail: krasnyakss@mail.ru

Алексей Викторович Полищук — ассистент кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; врач-уролог ООО «КДФ-Белгород»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5164-7128>
e-mail: urobelgorod@rambler.ru

Сергей Викторович Чирков — аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; врач-уролог поликлиники №3 ОГБУЗ «Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5828-1664>
e-mail: stiletsv@list.ru

Ольга Викторовна Чурикова — соискатель кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; врач-уролог медицинского центра ООО «Промедика»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1410-5017>
e-mail: ovchurikova310390@gmail.com

Наталья Анатольевна Кравцова — врач-уролог клинко-диагностического центра «Энергия жизни»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0585-2486>
e-mail: natali1176@yandex.ru

Information about the authors

Sergey V. Shkodkin — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent); Prof., Dept. of Hospital Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University; Urologist, St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital
Belgorod, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-2495-5760>
e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Mikhail V. Pokrovsky — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Pharmacology, Head, Centre for Preclinical and Clinical Research, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russia
<https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>
e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Stepan S. Krasnyak — M.D., Cand.Sc.(Med); Researcher, Dept. of Andrology and Human Reproduction, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Center
Moscow, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>
e-mail: krasnyakss@mail.ru

Alexey V. Polichuk — M.D.; Assist., Dept. of Hospital Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University; Urologist, «Dr. Fomin's Medical Center – Belgorod» Ltd.
Belgorod, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-5164-7128>
e-mail: urobelgorod@rambler.ru

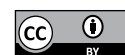
Sergey V. Chirkov — M.D.; Postgraduate Student, Dept. of Hospital Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University; Urologist, Outpatient Clinic No. 3, St. Luke of Crimea Stariy Oskol District Hospital
Belgorod, Russia
<https://orcid.org/0000-0002-5828-1664>
e-mail: stiletsv@list.ru

Olga V. Churikova — M.D.; Applicant, Dept. of Hospital Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University; Urologist, «Promedika» Medical Center, Ltd.
Belgorod, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-1410-5017>
e-mail: ovchurikova310390@gmail.com

Natalya A. Kravtsova — M.D.; Urologist, «Energy of Life» Clinical and Diagnostic Centre, Ltd.
Belgorod, Russia
<https://orcid.org/0000-0002-0585-2486>
e-mail: natali1176@yandex.ru

УДК 616.62-006-089

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-96-103>



Новейшие достижения в трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью

© Диана И. Бабаевская, Андрей К. Базаркин, Марк С. Тараткин,
Дмитрий В. Еникеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1

Аннотация

Трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУРМП) не только является стандартной процедурой при лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, но и играет ведущую роль в диагностике мышечно-инвазивного заболевания. Критериями качества операции являются полное удаление всех участков опухоли в пределах здоровых тканей и, что не менее важно, получение высококачественного гистологического образца с мышечным слоем для постановки точного диагноза. Задача данного обзора — рассмотреть способы увеличения эффективности ТУРМП: 1) возможность улучшения визуализации опухоли в мочевом пузыре; Европейская Ассоциация Урологов рекомендует для этого использовать новые методы — фотодинамическую диагностику (PDD) и узкополосную визуализацию (NBI); 2) резекция опухоли единым блоком (*en bloc*), что позволяет получить морфологический материал более высокого качества, чем при резекции опухоли по частям, и увеличить безрецидивную выживаемость; 3) использование новых источников энергии (лазеров), что помогает уменьшить риск кровотечений и предотвращает ряд осложнений после ТУРМП, таких как рефлекс запирательного нерва и перфорация мочевого пузыря; а также обобщить последние данные о возможности и необходимости их применения в клинической практике.

Ключевые слова: *en bloc* резекция; трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью; мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря; обзор

Аббревиатуры: *en bloc* резекция (ERBT); трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря (ТУРМП); рак мочевого пузыря (РМП); узкоспектральная визуализация (*narrow-band imaging* — NBI); фотодинамическая диагностика (*photodynamic diagnostics* — PDD); *carcinoma in situ* (CIS); лазерный кристалл иттрий-алюминиевого граната, легированный гольмием — гольмиевый лазер (Ho:YAG); лазерный кристалл иттрий-алюминиевого граната, легированный тулием — тулиевый лазер (Tm:YAG)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Д.И. Бабаевская, А.К. Базаркин, М.С. Тараткин — написание текста рукописи, обзор литературы; Д.В. Еникеев — концепция и разработка дизайна исследования, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Викторович Еникеев; e-mail: enikeev_d_v@staff.sechenov.ru

Поступила в редакцию: 11.11.2021. **Принята к публикации:** 11.01.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Бабаевская Д.И., Базаркин А.К., Тараткин М.С., Еникеев Д.В. Новейшие достижения в трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью. *Вестник урологии*. 2022;10(1):96-103. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-96-103.

Recent advances in transurethral resection of bladder tumors

© Diana I. Babaevskaya, Andrey K. Bazarkin, Mark S. Taratkin, Dmitry V. Enikeev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

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

Abstract

Transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) is a standard procedure in bladder cancer management. TURBT has two main goals: to resect completely all the tumor lesions in healthy tissues and to provide high-quality

specimen to facilitate accurate diagnosis. To achieve these goals, urologists make use of several options to maximize the efficiency of the procedure. To make tumor detection as effective as possible, the European Association of Urology guidelines recommend using enhanced visualization methods such as photodynamic diagnostics (PDD) and narrow-band imaging (NBI). Novel en bloc technique enables one to provide specimens of a higher quality and to increase recurrence-free survival. Also, the use of new energy sources such as lasers helps to decrease bleeding and prevent several complications after TURBT, e.g., obturator nerve reflex and bladder perforation. This article summarizes the options available to enhance the TURBT procedure and reports on the latest data on their feasibility for clinical practice.

Keywords: *en bloc* resection; transurethral resection of bladder tumor; non-muscle invasive bladder cancer; review

Abbreviations: *en bloc* resection (ERBT); transurethral resection of bladder tumor (TURBT); non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); narrow-band imaging (NBI); photodynamic diagnostics (PDD); carcinoma *in situ* (CIS); holmium-yttrium aluminum garnet laser (Ho:YAG); thulium-yttrium aluminum garnet laser (Tm:YAG)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Authors' contributions: D.I. Babaevskaya, A.K. Bazarkin, M.T. Taratkin — drafting the manuscript; literature review; D.V. Enikeev — study design development; supervision.

✉ **Corresponding author:** Dmitry Viktorovich Enikeev; e-mail: enikeev_d_v@staff.sechenov.ru

Received: 11/11/2021. **Accepted:** 01/11/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Babaevskaya D.I., Bazarkin A.K., Taratkin M.S., Enikeev D.V. Recent advances in transurethral resection of bladder tumors. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):96-103. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-96-103.

Введение

Трансуретральная резекция мочевого пузыря с опухолью (ТУРМП) — незаменимая процедура в диагностике и лечении рака мочевого пузыря (РМП). Задача ТУРМП — не только удаление всех участков опухоли и, как следствие, достижение достаточной безрецидивной выживаемости, но и получение качественного материала для точной гистологической оценки и установки правильного диагноза.

Особенно важным является наличие в полученном (вследствие резекции) препарате мышц детрузора, что позволяет определить наличие инвазии опухоли в мышечный слой. Этот фактор является определяющим при выборе дальнейшего лечения [1]. Наличие мышечного слоя также позволяет понять глубину иссечения ткани, то есть позволяет предсказать рецидив. При этом если детрузор не обнаружен, частота рецидива после ТУРМП достигает 81,3%, а если обнаружен — только 34,9% (ОШ: 8,1; 95% ДИ: 1,7 – 42,9; $p = 0,002$) [2].

На сегодняшний день обсуждаются различные способы визуализации, техника резекции единым блоком и новые источники энергии, которые могут позволить улучшить качество ТУРМП.

Способы визуализации

Одна из причин рецидива РМП — не-

правильное определение границ опухоли во время резекции [3]. Цистоскопия в белом свете является стандартным методом визуализации при ТУРМП [4]. Стандартная цистоскопия позволяет хирургу обнаруживать папиллярные опухоли для резекции. Однако плоские опухоли (особенно carcinoma *in situ* (CIS)), дисплазия и микроскопические поражения иногда остаются незамеченными [5]. Например, установлено, что обычная цистоскопия пропускает 24,9% опухолей стадий Ta и T1 и 26,7% опухолей стадии CIS [5]. Для улучшения визуализации предложен ряд методов, основными из которых являются фотодинамическая диагностика (PDD) и узкополосная визуализация (NBI).

Метод PDD основан на внутрипузырной инстилляции 5-аминолевулиновой кислоты или её гексильного эфира. Препарат метаболизируется в протопорфирин IX, который накапливается преимущественно в раковых клетках. При попадании на них синего света злокачественные участки обретают красное свечение [6]. Исследования G. Mowatt et al. показывают, что эффективность этого метода для обнаружения опухолей составляет 92%, а при цистоскопии в белом свете — 71%, но специфичность PDD ниже, чем при обычной цистоскопии, — 57% против 72% соответственно [7]. Следовательно, PDD рекомендуется использовать в сочетании с цистоскопией в белом

свете для облегчения обнаружения РМП в процессе проведения ТУРМП [8].

Узкополосная визуализация (или узко-спектральная визуализация, narrow-band imaging (NBI)) введена в медицину с целью улучшения выявления рака в эндоскопии (урология, общая хирургия). Методика заключается в разделении белого света на два активно поглощающихся гемоглобином узких пучка (полосы) — зелёный (415 нм) и синий (540 нм), — что позволяет чётко видеть кровеносные сосуды через тонкий слой слизи. В то время как большинство опухолей гиперваскуляризованы ввиду не-оангиогенеза, NBI в дополнение к стандартной цистоскопии может повысить частоту выявления РМП [9]. Чувствительность NBI достигает 95,8% по сравнению с 81,6% для цистоскопии в белом свете, но специфичность NBI уступает обычной цистоскопии — 73,6% и 79,2% соответственно [10]. Данные об эффективности методики позволяют рекомендовать нам её использование, когда это возможно, для повышения частоты выявления РМП [11].

Следует отметить взаимозаменяемость (в целом) PDD и NBI при визуализации CIS и плоской дисплазии. Это подтверждено в исследовании D. Drejer et al. в 2017 году: оба метода имеют сопоставимую специфичность (NBI: 52,0%, PDD: 48,0%) и чувствительность (NBI: 95,7%, PDD: 95,7%) [12]; кроме того, положительная прогностическая ценность методов существенно не различается (NBI: 23,7%, PDD: 22,2%); оба метода рекомендованы к использованию Европейской Ассоциацией Урологов [13].

Техники резекции стенки мочевого пузыря с опухолью

Стандартная ТУРМП — это резекция экзофитной части опухоли с подлежащей стенкой мочевого пузыря и окружающей опухоль слизистой. Операция традиционно выполняется с применением электропетли, рассекающей опухоль и окружающую ткань на небольшие фрагменты.

До сих пор бытует мнение, что ТУРМП является довольно простой операцией. В Италии, например, ТУРМП — одна из наиболее часто выполняемых операций среди резидентов (ординаторов) [14]. В реальности качественная ТУРМП — крайне сложная и ответственная операция, требующая опыта и внимания хирурга. Командой P. Mariappan

et al. (2010) обнаружено, что образцы опухоли, полученные старшими хирургами (с 5-летним стажем или выше), с большей вероятностью содержат мышечный слой по сравнению с образцами, полученными менее опытными коллегами (с опытом менее 5 лет) [2]. S. Poletajew et al. (2020) делают вывод об увеличении с опытом хирурга не только частоты получения мышечного слоя в иссечённом образце, но и трёхмесячной безрецидивной выживаемости пациентов [15]; значительное улучшение результатов достигается после 101 процедуры, а лучший результат — после 170 выполненных операций. Эти данные доказывают зависимость качества резекции от хирургического опыта. Результаты ТУРМП зависят от мастерства уролога, а также от соблюдения алгоритма резекции и внимания к деталям.

Чтобы помочь хирургам провести полноценную резекцию, разработаны специальные чек-листы [16, 17]. В них представлены стандартизированные рекомендации по пошаговому выполнению ТУРМП, позволяющие избежать ошибок во время процедуры. Доказано улучшение при использовании хирургических чек-листов онкологических исходов у пациентов с мышечно-неинвазивным раком. В работе R. Suarez-Ibarrola et al. (2018) представлен алгоритм из 8 пунктов и после его внедрения в клиническую практику проведено сравнение двух групп пациентов: пациенты первой группы оперированы с использованием чек-листа, а пациенты другой — без него [16]. Использование чек-листа позволяет снизить частоту рецидивов (ОР 0,57; 95% ДИ 0,35 – 0,92; $p = 0,02$). Тем не менее, выполнение всех пунктов чек-листа не повышает частоту обнаружения мышечного слоя в гистологических образцах ($p > 0,05$).

В последние десятилетия модификация ТУРМП — резекция единым блоком (*en bloc*) приобретает популярность в качестве нового стандарта резекции стенки мочевого пузыря с опухолью. Резекция единым блоком направлена на полное удаление опухоли без рассечения на части, что позволяет патологоанатому лучше ориентировать образец в пространстве. Этот метод, представленный в 1997 году T. Kawada et al., эффективен в обеспечении нахождения мышц детрузора в резецированном материале [18].

Европейская Ассоциация Урологов рекомендует проводить *en bloc* резекцию

для диагностики и лечения мышечно-инвазивного рака наравне с традиционной ТУРМП [13]. Резекция единым блоком состоит из нескольких шагов. На первом этапе делается круговой разрез вокруг опухоли на расстоянии примерно 5 мм от её видимого края. Разрез делается на макроскопически «нормальной» слизистой, окружающей образование, а затем уходит вглубь через субэпителиальную соединительную ткань, мышечную пластинку и слои мышечной ткани детрузора [19]. Выявив мышечный слой, хирург резецирует основание опухоли, используя тракцию и разрезая мышечные волокна. Наличие детрузора в резецированной ткани определяет полноту резекции. После всю опухоль удаляют через канал резектоскопа.

Последние исследования показывают увеличение при *en bloc* резекции частоты выявления мышечного слоя в образцах по сравнению с ТУРМП. В некоторых исследованиях этот показатель достигает 100% [20, 21]. Некоторые исследователи также предполагают снижение частоты рецидивов [22] при резекции единым блоком и необходимости в повторных операциях, поскольку позволяет более тщательно удалять опухоль [6].

Однако методика всё ещё является обсуждаемой: один из последних мета-анализов, опубликованных в 2020 году, показывает сопоставимость частоты рецидивов опухоли через 24 месяца после *en bloc* резекции с частотой рецидивов после ТУРМП [23]. Кроме того, не обнаружено значительных различий между техниками резекции в отношении частоты обнаружения мышц детрузора в гистологическом материале (ОШ — 3,59; 95% ДИ — от 0,6 до 21,63; $p = 0,16$) [23].

Ограничением методики некоторые авторы называют невозможность проведения *en bloc* резекции при труднодоступной локализации образования, больших и множественных опухолях [4]. Однако результаты дельфийского консенсуса, опубликованные J.Y. Teoh et al., демонстрируют мнение большинства хирургов о возможности проведения резекции единым блоком при больших или множественных опухолях мочевого пузыря различной локализации [24].

Для проведения *en bloc* резекции больших опухолей (> 3 см) предложены различные подходы. Для извлечения опухоли используют нефроскопический кожух, лапа-

роскопические щипцы и эндоскопические контейнеры (эндобэги) [19, 25]. Одним из редко используемых вариантов удаления больших опухолей является вапоризация экзофитной части опухоли, после чего оставшаяся небольшая её часть резецируется и извлекается через резектоскоп [26]. D. Enikeev et al. представили двухэтапную методику резекции единым блоком для опухолей размером более 3 см [27]. Первый шаг методики включает резекцию большей части экзофитной области, при этом основание опухоли остаётся нетронутым; экзофитная часть морцеллируется, затем используется для определения морфологии и стадии злокачественного образования. Вторым этапом является резекция основания опухоли единым блоком; эта часть опухоли обычно удаляется через резектоскоп [27]. Данная техника позволяет хирургу получить мышечный слой для гистологического исследования.

Источники энергии

Обычно при резекции опухоли мочевого пузыря используется монополярная или биполярная электрохирургия. При этом у биполярной хирургии есть ряд преимуществ. Например, в мета-анализе, опубликованном C. Zhao et al. (2016), показано, что биполярная электрохирургия позволяет сократить время операции ($p = 0,002$), уменьшить кровопотерю ($p < 0,001$), а также снизить частоту рефлекса запирательного нерва ($p < 0,001$), что приводит к снижению частоты перфорации мочевого пузыря ($p = 0,003$) [28].

Однако использование электрохирургии (как моно-, так и биполярной) для резекции стенки мочевого пузыря с опухолью может вызывать термические артефакты в образце, что приводит к низкому качеству гистологического исследования [28, 29].

Внедрение лазеров (лазерный кристалл иттрий-алюминиевого граната, легированный гольмием — гольмиевый лазер (Ho:YAG), лазерный кристалл иттрий-алюминиевого граната, легированный тулием — тулиевый лазер (Tm:YAG)) в качестве инструмента для резекции стенки мочевого пузыря с опухолью позволяет улучшить качество необходимых для гистологии образцов опухоли и снизить количество осложнений [30]. По результатам дельфийского консенсуса (C. Teoh et al.), использование гольмиевого и тулиевого лазеров для резекции единым

блоком может помочь снизить риск возникновения рефлекса запирающего нерва во время процедуры [24]. Показано, что *en bloc* резекция опухоли мочевого пузыря гольмиевым лазером [Ho:ERBT] безопаснее традиционной ТУРМП, с более высокой частотой обнаружения мышц детрузора по сравнению с ТУРМП (98% против 62%, $p < 0,001$) [30]. Частота остаточных опухолей также ниже в группе гольмиевой резекции единым блоком, нежели в группе ТУРМП (7,0% против 27,7% соответственно ($p = 0,01$)) [30].

Похожие результаты получены при изучении лазера Tm:YAG для резекции опухоли мочевого пузыря [31]. Tm:YAG — это лазер непрерывного действия с малой глубиной проникновения, позволяющий выполнять более точный, гладкий и глубокий хирургический рез по сравнению с гольмиевым лазером [32]. X. Chen et al. в рандомизированном исследовании сравнивают *en bloc* резекцию Tm:YAG лазером и ТУРМП и показывают отсутствие различий в показателях послеоперационного падения гемоглобина ($p = 0,63$), продолжительности катетеризации ($p = 0,115$) и частоты рецидивов через 18 месяцев ($p = 0,383$) [33].

Тулиевый волоконный лазер — новый этап лазерной хирургии в урологии (например, при хирургии доброкачественной гиперплазии простаты и литотрипсии) [34]. При длине волны 1940 нм его теоретическая глубина проникновения не превышает 0,15 мм, что обеспечивает точный и эффективный рез. Тулиевый волоконный лазер, в отличие от лазера Tm:YAG, представляет собой импульсный лазер, что позволяет уменьшить карбонизацию [35]. D. Enikeev et al. в работе представляют свой первый опыт использования тулиевого волоконного лазера для резекции стенки мочевого пузыря с опухолью; безрецидивная выживаемость через 6 месяцев наблюдения — 67,2% после традиционной ТУРМП и 91,5% после *en bloc* резекции тулиевым волоконным лазером ($p < 0,001$ соответственно); морфологическое исследование показывает значительно более высокую частоту присутствия мышц детрузора по сравнению с ТУРМП (91,5% против 58,6% соответственно) [27]. Более того, вероятность интраоперационных (таких как рефлекс запирающего нерва) и послеоперационных осложнений меньше после резекции единым блоком тулиевым волоконным лазером. Тем не менее, для

оценки метода необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Несмотря на все вышесказанное, до сих пор нет единого мнения о предпочтительности источника энергии. M.W. Kramer et al. в своей статье сравнивают два лазера (Ho:YAG и Tm:YAG) с источниками электричества (моно- или биполярным) при *en bloc* резекции стенки мочевого пузыря с опухолью [36]; авторы не обнаруживают существенных различий в отношении присутствия мышц детрузора в препарате ($p = 0,18$), продолжительности операции ($p = 0,16$), длительности катетеризации ($p = 0,16$), общей частоте осложнений ($p = 0,49$) между лазерной и электрохирургической резекцией единым блоком [36]; однако конверсия на ТУРМП значительно более частая в группе электрохирургии (26,3% против 1,5%, $p < 0,001$) [36]. Авторы приходят к выводу о безопасности и эффективности *en bloc* резекции независимо от источника энергии как метода лечения мышечно-инвазивного рака МП с хорошими онкологическими результатами. По мнению авторов, техника операции (*en bloc*) важнее источника энергии [36].

Экспериментальные методы

Среди новых подходов к хирургии РМП обсуждаются такие методы, как HybridKnife и комбинированный метод эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR) и *en bloc* резекции стенки мочевого пузыря с опухолью.

J. Mundhenk et al. описывает альтернативный метод хирургического лечения РМП с использованием HybridKnife [37]. HybridKnife — это multifunctional инструмент, сочетающий в себе технологии гидродиссекции и электрохирургии. Резекция происходит сфокусированной водяной струей, проникающей через слизистую мочевого пузыря и образующей небольшие полости в субэпителиальном слое. После этого разрезается слизистая оболочка и опухоль иссекается. Группа авторов представляет результаты первого опыта использования Hybridknife у 16 пациентов. Никаких серьезных осложнений (Clavien III) во время процедуры не наблюдается. Y.Y. Cheng et al. сравнивают новую технику с ТУРМП: отмечается значительно более низкая частота осложнений и большая безрецидивная выживаемость пациентов после процедуры

HybridKnife по сравнению с ТУРМП (95% против 79%, $p = 0,028$) [22]. U. Nagele et al. также представляют свой опыт использования метода; гистологическое исследование образцов показывает адекватность резекции и отрицательный хирургический край [38]. Однако доказательная база относительно метода все ещё ограничена.

Y. Hayashida et al. были первыми, кто описал метод комбинированной эндоскопической резекции слизистой оболочки и резекции единым блоком стенки мочевого пузыря с образованием. Метод комбинированной эндоскопической резекции слизистой оболочки применён для удаления опухолевой массы, выступающей над слизистой, с помощью петли для эндоскопической полипэктомии, а остальная часть образования удаляется методом резекции единым блоком с применением электрохирургии [20]. Новая комбинированная методика не отличается от ТУРМП в отношении продолжительности операции, длительности катетеризации, профиля безопасности и частоты рецидивов. Все полученные при комбинированной операции образцы включают мышцу детрузора [20]. Однако

необходима дальнейшая оценка метода в проспективных рандомизированных исследованиях.

Выводы

Рассмотрены предложенные в литературе на сегодняшний день методы увеличения эффективности ТУРМП:

1. Использование техники *en bloc* позволяет увеличить частоту обнаружения мышц детрузора в морфологическом образце и, следовательно, улучшить диагностику мышечно-инвазивного рака и снизить частоту рецидивов.

2. Использование методов PDD и NBI позволяет увеличить чувствительность цистоскопии при выявлении новообразований мочевого пузыря.

3. Использование новых типов энергии (лазерная энергия) позволяет уменьшить количество осложнений.

Основываясь на проведённом анализе литературных данных, можно утверждать о целесообразности использования вышеперечисленных методов при трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью.

Литература | References

1. Capogrosso P, Capitanio U, Ventimiglia E, Boeri L, Briganti A, Colombo R, Montorsi F, Salonia A. Detrusor Muscle in TUR-Derived Bladder Tumor Specimens: Can We Actually Improve the Surgical Quality? *J Endourol*. 2016;30(4):400-5. DOI: 10.1089/end.2015.0591
2. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM; Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*. 2010;57(5):843-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.05.047
3. Ontario Health (Quality). Enhanced Visualization Methods for First Transurethral Resection of Bladder Tumour in Suspected Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021;21(12):1-123. PMID: 34484486; PMCID: PMC8382283
4. Bach T, Muschter R, Herrmann TR, Knoll T, Scoffone CM, Laguna MP, Skolarikos A, Rischmann P, Janetschek G, De la Rosette JJ, Nagele U, Malavaud B, Breda A, Palou J, Bachmann A, Frede T, Geavlete P, Liatsikos E, Jichlinski P, Schwaibold HE, Chlosta P, Martov AG, Lapini A, Schmidbauer J, Djavan B, Stenzl A, Brausi M, Rassweiler JJ. Technical solutions to improve the management of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) and Section for Uro-Oncology (ESOU) expert meeting and current and future perspectives. *BJU Int*. 2015;115(1):14-23. DOI: 10.1111/bju.12664
5. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, Ray E, Fradet Y, Karl A, Burgués JP, Witjes JA, Stenzl A, Jichlinski P, Jocham D. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevullinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*. 2013;64(5):846-54. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.059
6. Schraml J, Silva JDC, Babjuk M. Current concept of transurethral resection of bladder cancer: from re-transurethral resection of bladder cancer to en-bloc resection. *Curr Opin Urol*. 2018;28(6):591-597. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000542
7. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, Fraser C, Griffiths TR; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):3-10. DOI: 10.1017/S0266462310001364
8. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, Nseyo U, Droller MJ; PC B302/01 Study Group. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevullinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol*. 2007;178(1):62-7. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.034
9. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt*. 2004;9(3):568-77. DOI: 10.1117/1.1695563

10. Xiong Y, Li J, Ma S, Ge J, Zhou L, Li D, Chen Q. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170819. DOI: 10.1371/journal.pone.0170819
11. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Sylvester R, Zigeuner R, Capoun O, Cohen D, Escrig JLD, Hernández V, Peyronnet B, Seisen T, Soukup V. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol*. 2019;76(5):639-657. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.016
12. Drejer D, Béji S, Oezeke R, Nielsen AM, Høyer S, Bjerkklund Johansen TE, Lam GW, Jensen JB. Comparison of White Light, Photodynamic Diagnosis, and Narrow-band Imaging in Detection of Carcinoma In Situ or Flat Dysplasia at Transurethral Resection of the Bladder: the DaBla-Ca-8 Study. *Urology*. 2017;102:138-142. DOI: 10.1016/j.urology.2016.11.032
13. *EAU Guidelines: Non-muscle-invasive Bladder Cancer*. Available at: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#note_125-128. Accessed December 7, 2020.
14. Cocci A, Patruno G, Gandaglia G, Rizzo M, Esperto F, Paranzini D, Pietropaolo A, Principi E, Talso M, Baldesi R, Battaglia A, Shehu E, Carrobbio F, Corsaro A, La Rocca R, Marchioni M, Bianchi L, Miglioranza E, Mantica G, Martorana E, Misuraca L, Fontana D, Forte S, Napoli G, Russo GI; Senato degli Specializzandi Study Group. Urology Residency Training in Italy: Results of the First National Survey. *Eur Urol Focus*. 2018;4(2):280-287. DOI: 10.1016/j.euf.2016.06.006
15. Poletajew S, Krajewski W, Kaczmarek K, Kopczyński B, Stamirowski R, Tukiendorf A, Zdrojowy R, Słojewski M, Radziszewski P. The Learning Curve for Transurethral Resection of Bladder Tumour: How Many is Enough to be Independent, Safe and Effective Surgeon? *J Surg Educ*. 2020;77(4):978-985. DOI: 10.1016/j.jsurg.2020.02.010
16. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, D'Andrea D, Preto M, Gust KM, Briganti A, Shariat SF, Gontero P. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int*. 2019;123(4):646-650. DOI: 10.1111/bju.14557
17. Mostafid H, Kamat AM, Daneshmand S, Palou J, Taylor JA 3rd, McKiernan J, Catto J, Babjuk M, Soloway M. Best Practices to Optimise Quality and Outcomes of Transurethral Resection of Bladder Tumours. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(1):12-19. DOI: 10.1016/j.euo.2020.06.010
18. Kawada T, Ebihara K, Suzuki T, Imai K, Yamanaka H. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol*. 1997;157(6):2225-6. PMID: 9146621
19. Hurle R, Casale P, Lazzeri M, Paciotti M, Saita A, Colombo P, Morengi E, Oswald D, Colleselli D, Mitterberger M, Kunit T, Hager M, Herrmann TRW, Lusuardi L. En bloc re-resection of high-risk NMIBC after en bloc resection: results of a multicenter observational study. *World J Urol*. 2020;38(3):703-708. DOI: 10.1007/s00345-019-02805-8
20. Zhang KY, Xing JC, Li W, Wu Z, Chen B, Bai DY. A novel transurethral resection technique for superficial bladder tumor: retrograde en bloc resection. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):125. DOI: 10.1186/s12957-017-1192-6
21. Pothula SR, Jayanth BS. Hair Transplantation. *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician*. 2021:707-730. DOI: 10.1007/978-981-15-1346-6_34.
22. Cheng YY, Sun Y, Li J, Liang L, Zou TJ, Qu WX, Jiang YZ, Ren W, Du C, Du SK, Zhao WC. Transurethral endoscopic submucosal en bloc dissection for nonmuscle invasive bladder cancer: A comparison study of HybridKnife-assisted versus conventional dissection technique. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(7):1606-1612. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_786_17
23. Zhang D, Yao L, Yu S, Cheng Y, Jiang J, Ma Q, Yan Z. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):4. DOI: 10.1186/s12957-019-1776-4
24. Teoh JY, MacLennan S, Chan VW, Miki J, Lee HY, Chiong E, Lee LS, Wei Y, Yuan Y, Yu CP, Chow WK, Poon DM, Chan R, Lai F, Ng CF, Breda A, Kramer MW, Malavaud B, Mostafid H, Herrmann T, Babjuk M. An International Collaborative Consensus Statement on En bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol*. 2020;78(4):546-569. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.059
25. Fritsche HM, Otto W, Eder F, Hofstädter F, Denzinger S, Chaussy CG, Stief C, Wieland WF, Burger M. Water-jet-aided transurethral dissection of urothelial carcinoma: a prospective clinical study. *J Endourol*. 2011;25(10):1599-603. DOI: 10.1089/end.2011.0042
26. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors--results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology*. 2012;79(4):846-51. DOI: 10.1016/j.urology.2011.08.081
27. Enikeev D, Taratkin M, Margulis V, Sorokin NI, Severgina L, Paramonova N, Kislyakov D, Kozlov V, Rapoport L, Shariat S, Glybochko P. Safety and Short-Term Oncological Outcomes of Thulium Fiber Laser En bloc Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Non-Randomized Phase II Trial. *Bladder Cancer*. 2020;6:1-10. DOI: 10.3233/BLC-200275
28. Zhao C, Tang K, Yang H, Xia D, Chen Z. Bipolar Versus Monopolar Transurethral Resection of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *J Endourol*. 2016;30(1):5-12. DOI: 10.1089/end.2015.0410
29. Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R, Kekre NS. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*. 2014;191(6):1703-7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.12.004
30. Hashem A, Mosbah A, El-Tabey NA, Laymon M, Ibrahim EH, Elhamid MA, Elshal AM. Holmium Laser En-bloc Resection Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors for Treatment of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1035-1043. DOI: 10.1016/j.euf.2020.12.003
31. Wolters M, Kramer MW, Becker JU, Christgen M, Nagele U, Imkamp F, Burchardt M, Merseburger AS, Kuczyk MA, Bach T, Gross AJ, Herrmann TR. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. *World J Urol*. 2011;29(4):429-32. DOI: 10.1007/s00345-011-0686-z

32. Teichmann HO, Herrmann TR, Bach T. Technical aspects of lasers in urology. *World J Urol.* 2007;25(3):221-5. DOI: 10.1007/s00345-007-0184-5
33. Chen X, Liao J, Chen L, Qiu S, Mo C, Mao X, Yang Y, Zhou S, Chen J. En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *World J Urol.* 2015;33(7):989-95. DOI: 10.1007/s00345-014-1342-1
34. Enikeev D, Traxer O, Taratkin M, Okhunov Z, Shariat S. A review of thulium-fiber laser in stone lithotripsy and soft tissue surgery. *Curr Opin Urol.* 2020;30(6):853-860. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000815
35. Taratkin M, Kovalenko A, Laukhina E, Paramonova N, Spivak L, Wachtendorf LJ, Eminovic S, Afyouni AS, Okhunov Z, Karagezyan M, Mikhailov V, Strakhov Y, Herrmann TR, Enikeev D. Ex vivo study of Ho:YAG and thulium fiber lasers for soft tissue surgery: which laser for which case? *Lasers Med Sci.* 2022;37(1):149-154. DOI: 10.1007/s10103-020-03189-7
36. Kramer MW, Rassweiler JJ, Klein J, Martov A, Baykov N, Lusuadi L, Janetschek G, Hurler R, Wolters M, Abbas M, von Klot CA, Leitenberger A, Riedl M, Nagele U, Merseburger AS, Kuczyk MA, Babjuk M, Herrmann TR. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol.* 2015;33(12):1937-43. DOI: 10.1007/s00345-015-1568-6
37. Mundhenk J, Alloussi SH, Miller F, Hennenlotter J, Gakis G, Schilling D, Stenzl A, Schwentner C. En-bloc resection of non-muscle invasive bladder tumours with the combination instrument HybridKnife®. *Eur Urol Suppl* 2013;12:eV59. DOI: 10.1016/S1569-9056(13)61642-5
38. Nagele U, Kugler M, Nicklas A, Merseburger AS, Walcher U, Mikuz G, Herrmann TR. Waterjet hydrodissection: first experiences and short-term outcomes of a novel approach to bladder tumor resection. *World J Urol.* 2011;29(4):423-7. DOI: 10.1007/s00345-011-0653-8
39. Becker B, Enikeev D, Glybochko P, Rapoport L, Taratkin M, Gross AJ, Vinnichenko V, Herrmann TRW, Netsch C. Effect of optical fiber diameter and laser emission mode (cw vs pulse) on tissue damage profile using 1.94 µm Tm: fiber lasers in a porcine kidney model. *World J Urol.* 2020;38(6):1563-1568. DOI: 10.1007/s00345-019-02944-y

Сведения об авторах

Диана Ивановна Бабаевская — студентка 6-го курса 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/0000-0003-1692-0445>
e-mail: dianababaevskaya@gmail.com

Андрей Константинович Базаркин — студент 5-го курса 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/0000-0003-3552-4851>
e-mail: ak.bazarkin@gmail.com

Марк Сергеевич Тараткин — научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>
e-mail: marktaratkin@gmail.com

Дмитрий Викторович Еникеев — доктор медицинских наук, профессор; профессор Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>
e-mail: dvenikeev@gmail.com

Information about the authors

Diana I. Babaevskaya — Student (Course 6), Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1692-0445>
e-mail: dianababaevskaya@gmail.com

Andrey K. Bazarkin — Student (Course 5), Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3552-4851>
e-mail: ak.bazarkin@gmail.com

Mark S. Taratkin — M.D., Researcher; Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>
e-mail: marktaratkin@gmail.com

Dmitry V. Enikeev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>
e-mail: dvenikeev@gmail.com

УДК 616.65-006.6:616.89-008.454
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-104-109>



Рак предстательной железы: взаимосвязь с развитием депрессии и суицидальных мыслей

© Артем А. Кельн^{1,2}, Давуд Г. Алифов¹, Сергей А. Звезда^{1,2},
Мария А. Засорина¹

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

² ГАУЗ ТО Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»
625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32

Аннотация

Рак предстательной железы является одним из самых распространённых злокачественным новообразованием среди мужчин, на его долю приходится 19% случаев злокачественных новообразований, и он является третьей по частоте причиной смерти, связанной с раком. Уровень самоубийств среди мужчин в мире за последнее десятилетие увеличился. Кроме того, уровень самоубийств выше среди онкологических пациентов, включая пациентов с раком предстательной железы, по сравнению с населением в целом. Целью статьи является обзор современной литературы и рассмотрение взаимосвязи между раком предстательной железы, депрессией, суицидальными идеями.

Ключевые слова: рак предстательной железы; суицидальные мысли; самоубийство
Аббревиатуры: рак предстательной железы (РПЖ); злокачественное новообразование (ЗНО); андрогенная депривационная терапия (АДТ); социально-когнитивной теории (СКТ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: А.А. Кельн — концепция исследования, критический обзор, научное редактирование; научное руководство; С.А. Звезда — написание текста рукописи; Д.Г. Алифов, М.А. Засорина — обзор литературы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Артем Александрович Кельн; e-mail: artyom-keln@yandex.ru

Поступила в редакцию: 19.11.2021. **Принята к публикации:** 11.01.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Кельн А.А., Алифов Д.Г., Звезда С.А., Засорина М.А. Взаимосвязь рака предстательной железы с развитием депрессии и суицидальных мыслей. *Вестник урологии*. 2022;10(1):104-109. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-104-109.

Prostate cancer: relationship with depression and suicidal thoughts

© Artem A. Keln^{1,2}, Davud G. Alifov¹, Sergey A. Zvezda^{1,2}, Maria A. Zasorina¹

¹ Tyumen State Medical University
Russia, 625023, Tyumen, 54 Odesskaya St.

² Multidisciplinary Clinical Medical Center «Medical City»
Russian Federation, 625041, Tyumen, 32 Barnaulskaya St.

Abstract

Prostate cancer is one of the most common malignancies among men, accounting for 19% of malignant neoplasms and the third leading cause of cancer-related death. The suicide rate among men around the world has increased over the past decade. Additionally, suicide rates are higher among cancer patients, including those with prostate cancer, compared to the general population. The article aimed to make review the current literature and determine the correlation between prostate cancer, depression, and suicidal thoughts.

Keywords: prostate cancer; suicidal thoughts; suicide

Abbreviations: prostate cancer (PCa); malignant neoplasm (MN); androgen deprivation therapy (ADT); social cognitive theory (SCT)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Authors' contributions: A.A. Keln — study concept; critical review; scientific editing; supervision; S.A. Zvezda — drafting the manuscript; D.G. Alifov, M.A. Zazorina — literature review.

✉ **Corresponding author:** Artem Alexandrovich Keln; e-mail: artyom-keln@yandex.ru

Received: 11/19/2021. **Accepted:** 01/11/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Keln A.A., Alifov D.G., Zvezda S.A., Zazorina M.A. Prostate cancer: relationship with depression and suicidal thoughts. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):104-109. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-104-109.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальным социально-значимым заболеванием для большого количества мужчин [1]. Ведь оно может повлиять на психическое и сексуальное здоровье мужчины. Из-за этого у мужчин возникают отрицательные мысли, а как следствие негативное эмоциональное состояние. Это, вероятно, приводит к различным видам депрессивного состояния.

Депрессия тесно связана с серьёзными физическими заболеваниями [2]. Это говорит о том, что пациентам, которым поставили диагноз РПЖ и начали специальное лечение, имеют повышенную частоту развития тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми людьми [3].

Неотделимой частью депрессивного состояния являются суицидальные наклонности [4]. Распространённость депрессии у пациентов с РПЖ — это повод для волнения и повышенный риск суицидальных мыслей и поведения у таких пациентов. Уровень самоубийств среди мужчин в Российской Федерации за последнее десятилетие увеличился. Кроме того, этот уровень выше у онкологических больных, включая пациентов с РПЖ, по сравнению с населением в целом.

Цель исследования: обзор современной литературы и рассмотрение взаимосвязи между раком предстательной железы, депрессией, суицидальными идеями

Стратегия литературного поиска

При написании обзора были использованы данные научных работ, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>) и сайтах профессиональных медицинских ассоциаций. Поиск проводили по ключевым словам «prostate cancer», «suicide», «depression». По результатам обзора литературы было проанализировано 45 статей из которых исключены вторичные по отношению к обзорам / редакционным статьям и вторичные по отношению контек-

сту, который считался выходящим за рамки данного литературного обзора. После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны 16 работ.

Рак предстательной железы и самоубийство

Первое популяционное исследование, посвящённое анализу суицидальной смерти у пациентов с РПЖ, было основано на данных из шведской базы данных PCBaSe. Исследование включило 97% всех случаев РПЖ, полученных из Национального реестра Швеции с 1997 по 2006 год. В этом когортном исследовании 77 439 мужчин с РПЖ были сопоставлены по возрасту с мужчинами из Швеции без злокачественных новообразований. Было зафиксировано 128 самоубийств с уровнем самоубийств 48,3 на 100 000 человеко-лет в популяции с РПЖ, по сравнению с уровнем самоубийств 31,9 на 100 000 человеко-лет в контрольной популяции (стандартизованный коэффициент смертности (СКС) = 1,5; 95% ДИ: 1,3 – 1,8). Риск суицида был значительно выше у пациентов с РПЖ высокой степени злокачественности (с аденокарциномой по шкале Gleason от 8 до 10; СКС = 2,1; 95% ДИ: 1,4 – 3,0), местно-распространённым раком (стадия T3 и T4 по классификации TNM; СКС = 2,2; 95% ДИ: 1,6 – 2,9) и отдалёнными метастазами (СКС ≥ 2,1; 95% ДИ: 1,2 – 3,6). Последующий риск самоубийства был связан с особенностями лечения, ухудшающимся соматическим статусом (ECOG ≥ 2), прогрессирующей анемией и хроническим болевым синдромом (СКС = 2,1; 95% ДИ: 1,6 – 2,7) [5]. Это исследование показало более высокий риск суицида у мужчин с распространённым РПЖ по сравнению с населением в целом.

В последующем исследовании использовалась база данных *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* для оцен-

ки факторов, связанных с повышенным риском суицида при всех злокачественных новообразованиях (ЗНО) мочеполовой системы. В отношении РПЖ у пациентов, обследуемых с 1988 по 2010 год, были рассчитаны показатели самоубийств и сопоставлены с населением в целом на основе расы и возраста. За исследуемый период произошло 1 613 самоубийств (СКС = 1,37; 95% ДИ: 0,99 – 1,86). Повышенный риск самоубийств был выявлен у лиц белой расы (СКС = 1,40; 95% ДИ: 1,01 – 1,85), пациентов старше 80 лет (СКС = 1,35; 95% ДИ: 1,05 – 1,69) и мужчин, не состоящих в официальном браке (СКС = 2,17; 95% ДИ: 1,65 – 2,72). Мужчины, которым не проводилась радикальная простатэктомия, с метастатическим РПЖ имели более высокий риск суицида (СКС = 1,51; 95% ДИ: 1,09 – 2,01 и СКС = 3,56; 95% ДИ: 2,91 – 4,37 соответственно) по сравнению с населением в целом. Проведена оценка взаимосвязи сроков наблюдения с момента установления диагноза и суицидальным исходом. Пациенты с РПЖ были подвержены риску суицидальных исходов через 15 лет и более после постановки диагноза (СКС = 1,84; 95% ДИ: 1,39 – 2,41). Кроме того, многопараметрический анализ, оценивающий предикторы суицидальной смерти, обнаружил, что возраст (отношение шансов (ОШ) = 1,06; 95% ДИ: 1,06 – 1,07), отсутствие брака (ОШ = 2,23; 95% ДИ: 1,99 – 2,50), нехирургическое лечение РПЖ (ОШ = 1,31; 95% ДИ: 1,10 – 1,55) и длительный период болезни (ОШ = 2,82; 95% ДИ: 2,12 – 3,75) были связаны с повышенным риском суицида у мужчин с РПЖ. Афроамериканская раса (по сравнению с белой ОШ = 0,34; 95% ДИ: 0,26 – 0,44) не была связана с более высоким риском суицидальной смерти [6].

База данных SEER в дальнейшем использовалась для оценки риска самоубийства у мужчин с РПЖ по сравнению с другими ЗНО, с населением в целом и в зависимости от используемых методов лечения [7]. Всех мужчин с диагнозом РПЖ с 1988 по 2010 год (n = 524 965), сравнивали с мужчинами, у которых были диагностированы другие ЗНО (n = 956 576). В данных группах не отмечено различий в суицидальной смертности в течение первых 3 месяцев после постановки диагноза, за исключением статистической тенденции, предполагающей повышенный суицидаль-

ный риск среди мужчин, находившихся на лечении (относительный риск (ОР) 1,32; 95% ДИ: 0,98 – 1,77). В этом исследовании оценивали предикторы самоубийства, которые соответствуют другим популяционным исследованиям, такие как наличие брака и страховки, рас, законченное лечение и распространённую форму РПЖ [7].

Согласно этим трём исследованиям мужчины с РПЖ имеют высокий риск суицидальной смерти со следующими характеристиками: белая раса, не состоящие в браке, старческий возраст (старше 80 лет), наличие метастатических форм РПЖ. Время, прошедшее с момента установления РПЖ, также является важным фактором, поскольку мужчины по-прежнему подвержены риску суицида через 15 лет и более с момента диагностирования РПЖ [6]. Это говорит о том, что риск самоубийства на самом деле может сместиться от вторичного психологического воздействия диагноза «рака» (краткосрочного) к, возможно, долгосрочным побочным эффектам или страданиям в результате лечения или общего процесса старения.

Рак предстательной железы и депрессия

Примерно у 60% мужчин с РПЖ возникает серьёзное расстройство психического здоровья [8], при этом 10 – 40% имеют клинически значимую депрессию [9]. Проблемы с психическим здоровьем (тревожность, большое депрессивное расстройство, невротическая депрессия, расстройство адаптации с депрессией, и самоубийства) у мужчин старше 65 лет (n = 50 586) с локализованным РПЖ оценивали с помощью SEER-Medicare (1992 – 2005). Пациенты были разделены на основе трёх вариантов лечения (радикальная простатэктомия, лучевая терапия и динамическое наблюдение). Срок наблюдения составил 55 месяцев, и у 20,4% мужчин (n = 10 389) диагностировано психическое заболевание. Риск развития психического заболевания был высок у мужчин в возрасте старше 75 лет (HR 1,29), 3 и более баллов индекса коморбидности Charlson (CCI) (HR ¼ 1,63), получавших лечение в некрупных клиниках (HR ¼ 1,14), не состоящих в браке (HR 1,12) и у мужчин с симптомами недержания мочи (HR 1,47). Вероятность развития психических заболеваний в течение 10 лет составила 29,7% для

пациентов, находящихся на динамическом наблюдении, 29,0% — получивших лучевую терапию и 22,6% — радикальную простатэктомию [10].

Андрогенная депривационная терапия (АДТ) обычно используется при местнораспространённом и метастатическом раке предстательной железы. Тем не менее, не хватает исследований, оценивающих влияние АДТ на развитие депрессии. K.T. Dinh et al. использовали базу данных SEER-Medicare (1996 – 2006) для оценки 78 552 мужчин с локализованным РПЖ старше 65 лет для диагностики депрессии. Документированное стационарное или амбулаторное психиатрическое лечение использовали в качестве дополнительных триггеров для диагноза депрессии. 33 882 мужчины (43,1%), получали АДТ в течение 6 месяцев с момента установления диагноза (АДТ-старт), и 44 670 мужчин (56,9%), которые не получили АДТ (АДТ-). В течение следующих 6 – 36 месяцев у 7,1% АДТ-старт и 5,2% АДТ-когорт ($p < 0,001$) развилась депрессия. Как стационарное, так и амбулаторное психиатрическое лечение было более частым в когорте АДТ (2,8% и 3,4% соответственно) по сравнению с когортой АДТ- (1,9% и 2,5%, соответственно) ($p < 0,001$). Далее, используя пропорциональное моделирование рисков, пациенты, которые получили АДТ. В 23% случаев, имели риск развития депрессии по сравнению с больными без АДТ (ANR $\frac{1}{4}$ 1,23; 95% ДИ: 1,15 – 1,31; $p < 0,001$) [11].

У мужчин с РПЖ PCBaSe также использовался для определения факторов риска психических заболеваний. Мужчины с РПЖ чаще госпитализировались по причине депрессии (OR $\frac{1}{4}$ 1,29; 95% ДИ: 1,14 – 1,45), тревоги (RR $\frac{1}{4}$ 1,42; 95% ДИ: 1,12 – 1,80) и посттравматического стрессового расстройства (RR $\frac{1}{4}$ 1,61; 95% ДИ: 1,16 – 2,24) по сравнению с контролем. Госпитализация была особенно частой среди мужчин с запущенным РПЖ (стадия T3/T4, N1, ПСА 20 – 100 нг / мл, и низкодифференцированной аденокарциномой по Gleason 8 – 10 и M0 по классификации TNM). На основании этих результатов очевидно, что диагноз РПЖ может быть связан не только с повышенным риском депрессии и тревожности, но и с другими психическими заболеваниями, такими как посттравматическое стрессовое расстройство [5].

Рак предстательной железы и психоонкологическая помощь

Важно отметить, что, помимо выявления у пациентов с РПЖ тревожности, депрессии, суицидальных наклонностей, необходимо проводить работу с психотерапевтами и психиатрами для улучшения прогноза и качества жизни. Проводились исследования, в рамках которых определяли потребности в психоонкологической и психосоциальной помощи при первичном осмотре. Психоонкологические и психосоциальные потребности существенно не различались между мужчинами и женщинами (57,5% против 42,5%; $p = 0,732$), но были значительно выше у пациентов моложе 65 лет, чем у пациентов старше 65 лет (66% против 34%; $p = 0,002$). В результате пришли к выводу, что большая часть онкологических пациентов нуждается в психоонкологической и психосоциальной поддержке [12].

Раннее выявление пациентов, находящихся в состоянии стресса, и направление к психоонкологу приводят к повышению удовлетворённости лечением. Документально подтверждено улучшение качества жизни, положительное влияние на выживаемость и более эффективные возможности лечения [12]. Кроме того, отмечена экономия расходов на здравоохранение. Меньше пациентов страдает тяжёлыми психологическими расстройствами. Их меньше пугают телефонные консультации в клиниках, улучшается коммуникация между медицинским персоналом и пациентом.

Также проводились исследования на основе социально-когнитивной теории (СКТ) [13]. Данная теория основана на том, что человек моделирует своё поведение и возможные изменения ситуации на основе полученного опыта и наблюдений за другими.

Субанализ аффективных, социальных, объективных физических результатов и конкретных показателей качества жизни показал, что психотерапия на основе СКТ имела значительно больший эффект. Включение компонентов СКТ привело к уменьшению воздействия субъективных ощущений на физические и функциональные показатели. Результаты показывают, что использование вмешательств на основе СКТ максимизирует улучшение общего качества жизни у онкологических больных и снижает риск

суицидальных попыток [13]. Это говорит о том, что, увеличивая просветительскую работу среди пациентов с диагнозом РПЖ, мы улучшаем прогноз и качество жизни пациента, снижаем уровень тревожности и депрессии. Выявляя суицидальные наклонности пациента на этапах первичного осмотра, возможно снижение уровня суицида у пациентов с РПЖ.

Заключение

Самоубийство у пациентов с РПЖ — это довольно распространённое состояние, которое может наступить даже через много лет после постановки диагноза. Поэтому на всех этапах диспансерного наблюдения и лечения необходимо брать во внимание

предикторы суицидальной смертности, особенно у лиц с увеличением возраста, не состоящих в браке, без хирургического лечения и имеющих метастатическое заболевание. Примерно у 60% пациентов с РПЖ разовьётся депрессия или иное психическое заболевание. До 5 – 12% пациентов с РПЖ могут иметь суицидальные наклонности, идеи.

Привлечение в процесс лечения психотерапевтов и психиатров может существенно снизить уровень тревожности и депрессии, исключить суицидальные наклонности и попытки у пациентов с РПЖ. Усиливая просветительскую работу среди пациентов с РПЖ, можно улучшить не только прогноз, но и качество жизни.

Литература

1. Кельн А.А., Зырянов А.В., Зотов П.Б., Пономарев А.В., Суриков А.С., Знобищев В.Г. Роль сатурационной трансперинеальной биопсии в диагностике рака предстательной железы в «эру» таргетной fusion-биопсии. *Креативная хирургия и онкология*. 2018;8(2):111-116. DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-2-27-32.
2. Fervaha G, Izard JP, Tripp DA, Rajan S, Leong DP, Siemens DR. Depression and prostate cancer: A focused review for the clinician. *Urol Oncol*. 2019;37(4):282-288. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.12.020.
3. Nelson CJ, Mulhall JP, Roth AJ. The association between erectile dysfunction and depressive symptoms in men treated for prostate cancer. *J Sex Med*. 2011;8(2):560-6. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02127.x.
4. Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. *Br J Psychiatry*. 2018;212(5):279-286. DOI: 10.1192/bjp.2018.27.
5. Bill-Axelsson A, Garmo H, Nyberg U, Lambe M, Bratt O, Stattin P, Adolfsson J, Steineck G. Psychiatric treatment in men with prostate cancer—results from a Nationwide, population-based cohort study from PCBaSe Sweden. *Eur J Cancer*. 2011;47(14):2195-201. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.04.022.
6. de Lima MM Jr, Tobias-Machado M. Suicide in patients with genitourinary malignancies. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6). DOI: 10.1111/ecc.12635.
7. Kendal WS, Kendal WM. Comparative risk factors for accidental and suicidal death in cancer patients. *Crisis*. 2012;33(6):325-34. DOI: 10.1027/0227-5910/a000149.
8. Tripp DA, Mihajlovic V, Fretz K, Fervaha G, Izard J, Corby R, Siemens DR. Quality of life, depression, and psychosocial mechanisms of suicide risk in prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2020;14(10):E487-E492. DOI: 10.5489/cuaj.6310.

References

1. Keln A.A., Zyryanov A.V., Zotov P.V., Ponomarev A.V., Surikov A.S., Znobishev V.G. The Role of Saturation Transperineal Biopsy in the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Targeted Fusion Biopsies. *Creative surgery and oncology*. 2018;8(2):111-116. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-2-27-32.
2. Fervaha G, Izard JP, Tripp DA, Rajan S, Leong DP, Siemens DR. Depression and prostate cancer: A focused review for the clinician. *Urol Oncol*. 2019;37(4):282-288. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.12.020.
3. Nelson CJ, Mulhall JP, Roth AJ. The association between erectile dysfunction and depressive symptoms in men treated for prostate cancer. *J Sex Med*. 2011;8(2):560-6. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02127.x.
4. Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. *Br J Psychiatry*. 2018;212(5):279-286. DOI: 10.1192/bjp.2018.27.
5. Bill-Axelsson A, Garmo H, Nyberg U, Lambe M, Bratt O, Stattin P, Adolfsson J, Steineck G. Psychiatric treatment in men with prostate cancer—results from a Nationwide, population-based cohort study from PCBaSe Sweden. *Eur J Cancer*. 2011;47(14):2195-201. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.04.022.
6. de Lima MM Jr, Tobias-Machado M. Suicide in patients with genitourinary malignancies. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6). DOI: 10.1111/ecc.12635.
7. Kendal WS, Kendal WM. Comparative risk factors for accidental and suicidal death in cancer patients. *Crisis*. 2012;33(6):325-34. DOI: 10.1027/0227-5910/a000149.
8. Tripp DA, Mihajlovic V, Fretz K, Fervaha G, Izard J, Corby R, Siemens DR. Quality of life, depression, and psychosocial mechanisms of suicide risk in prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2020;14(10):E487-E492. DOI: 10.5489/cuaj.6310.

9. Mohamed NE, Bovbjerg DH, Montgomery GH, Hall SJ, Diefenbach MA. Pretreatment depressive symptoms and treatment modality predict post-treatment disease-specific quality of life among patients with localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2012;30(6):804-12. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.02.002.
10. Erim DO, Bennett AV, Gaynes BN, Basak RS, Usinger D, Chen RC. Associations between prostate cancer-related anxiety and health-related quality of life. *Cancer Med.* 2020;9(12):4467-4473. DOI: 10.1002/cam4.3069.
11. Dinh KT, Reznor G, Muralidhar V, Mahal BA, Nezoslosky MD, Choueiri TK, Hoffman KE, Hu JC, Sweeney CJ, Trinh QD, Nguyen PL. Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(16):1905-12. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.1969.
12. Sumnitsch P, Hartmann BL, Zanolin D, Saely CH, Lang A. Screening in Psycho-oncology - Need for Psycho-oncological and Psycho-social Care of Oncological Patients: A Pilot Survey Using the Hornheider Questionnaire. *Nursing and Health.* 2017;5(1):11-17. DOI: 10.13189/nh.2017.050102.
13. Graves KD. Social cognitive theory and cancer patients' quality of life: a meta-analysis of psychosocial intervention components. *Health Psychol.* 2003;22(2):210-9. PMID: 12683741.
9. Mohamed NE, Bovbjerg DH, Montgomery GH, Hall SJ, Diefenbach MA. Pretreatment depressive symptoms and treatment modality predict post-treatment disease-specific quality of life among patients with localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2012;30(6):804-12. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.02.002.
10. Erim DO, Bennett AV, Gaynes BN, Basak RS, Usinger D, Chen RC. Associations between prostate cancer-related anxiety and health-related quality of life. *Cancer Med.* 2020;9(12):4467-4473. DOI: 10.1002/cam4.3069.
11. Dinh KT, Reznor G, Muralidhar V, Mahal BA, Nezoslosky MD, Choueiri TK, Hoffman KE, Hu JC, Sweeney CJ, Trinh QD, Nguyen PL. Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(16):1905-12. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.1969.
12. Sumnitsch P, Hartmann BL, Zanolin D, Saely CH, Lang A. Screening in Psycho-oncology - Need for Psycho-oncological and Psycho-social Care of Oncological Patients: A Pilot Survey Using the Hornheider Questionnaire. *Nursing and Health.* 2017;5(1):11-17. DOI: 10.13189/nh.2017.050102.
13. Graves KD. Social cognitive theory and cancer patients' quality of life: a meta-analysis of psychosocial intervention components. *Health Psychol.* 2003;22(2):210-9. PMID: 12683741.

Сведения об авторах

Артем Александрович Кельн — кандидат медицинских наук; доцент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; врач-онкоуролог поликлинического отделения ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»»

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

e-mail: artyom-keln@yandex.ru

Давуд Гасымович Алифов — аспирант кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-2504-8353>

e-mail: altiore@gmail.com

Сергей Александрович Звезда — аспирант кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России врач онколог поликлинического отделения ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»»

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3449-0549>

e-mail: mr.onkologia@gmail.com

Мария Андреевна Засорина — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5347-9970>

e-mail: mariazasorina99@mail.ru

Information about the authors

Artem A. Keln — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Oncology with a Course in Urology, Tyumen State Medical University; Oncourologist, Polyclinic Division, Multidisciplinary Clinical Medical Center «Medical City» Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

e-mail: artyom-keln@yandex.ru

Davud G. Alifov — M.D.; Postgraduate Student, Dept. of Oncology with a Course in Urology, Tyumen State Medical University

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2504-8353>

e-mail: altiore@gmail.com

Sergey A. Zvezda — M.D.; Postgraduate Student, Dept. of Oncology with a Course in Urology, Tyumen State Medical University; Oncourologist, Polyclinic Division, Multidisciplinary Clinical Medical Center «Medical City» Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3449-0549>

e-mail: mr.onkologia@gmail.com

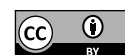
Maria A. Zasorina — Student (Course 6), Dept. of Oncology with a Course in Urology, Tyumen State Medical University

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5347-9970>

e-mail: mariazasorina99@mail.ru

УДК 616.65-006.6-053.82/.84-07
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-110-120>



Выявление рака предстательной железы у мужчин молодого и среднего возрастов

© Владимир Ю. Старцев^{1,2}, Евгений В. Шпот³, Джахандар К. Караев³, Дмитрий И. Кривоносов⁴

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

195271, Россия, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект д. 72, лит. А

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1

⁴ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №19»

192238, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Пражская, д. 11

Аннотация

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет собой проблему общественного здравоохранения в мире. Среди злокачественных новообразований РПЖ занимает второе место по распространённости (в 105 из 185 стран мира) и пятое — по причинам смерти у мужчин 46 стран. Эту патологию в ряде случаев верифицируют у мужчин в возрасте до 50 лет, в том числе в запущенной стадии метастатического процесса. В обзорной статье изложены сведения об эпидемиологии и распространённости РПЖ у мужчин молодого возраста, полученные из баз данных PubMed, CrossRef и Scopus. Приведены данные о вероятной причинно-следственной связи ряда факторов, потенциально влияющих на развитие карциномы простаты. Описаны малоизвестные и новые молекулярно-генетические факторы, в том числе связанные с простат-специфическим антигеном (ПСА), с доказанной ролью в развитии этого заболевания, использование которых позволит своевременно прогнозировать развитие РПЖ на ранних стадиях. Определено, что принятые методы диагностики карциномы у мужчин, в том числе оценка уровня сывороточного ПСА, не всегда точны, а алгоритм их использования окончательно не сформирован. Изучение совокупности факторов риска развития РПЖ у пациентов молодого возраста позволит сформулировать новый диагностический подход, основанный на учёте персональной молекулярно-генетической информации. Развитие данного направления актуально и имеет важное социально-экономическое значение с учётом изучения контингента трудоспособного населения.

Ключевые слова: рак предстательной железы; ранняя диагностика; гены; факторы риска
Аббревиатуры: простат-специфический антиген (ПСА); рак предстательной железы (РПЖ); трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: В.Ю. Старцев — концепция и разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи; Е.В. Шпот — концепция и разработка дизайна исследования, критический анализ данных; Д.К. Караев — анализ данных, написание текста рукописи; Д.И. Кривоносов — обзор литературы, систематизация данных; написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Игоревич Кривоносов; e-mail: Doc.Krivososov@yandex.ru

Поступила в редакцию: 25.01.2021. **Принята к публикации:** 09.02.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Старцев В.Ю., Шпот Е.В., Караев Д.К., Кривоносов Д.И. Выявление рака предстательной железы у мужчин молодого и среднего возрастов. *Вестник урологии*. 2022;10(1):110-120. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-110-120.

Opportunities for early detection of prostate cancer in young and middle-aged men

© Vladimir Yu. Startsev^{1,2}, Evgeny V. Shpot³, Dzhakhandar K. Karaev³, Dmitry I. Krivososov⁴

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University
Russian Federation, 194100, St. Petersburg, 2 Litovskaya St.

² St. Petersburg Medical and Social Institute
Russian Federation, 195271, St. Petersburg, 72 block A Kondratievsky Ave.

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Russian Federation, 119991, Moscow, 2 bldg. 1 Bolshaya Pirogovskaya St.

⁴ St. Petersburg State City Outpatient Clinic No. 19
Russian Federation, 192238, St. Petersburg, 11 Prazhskaya St.

Abstract

Prostate cancer (PCa) is a public health problem worldwide. Among all malignant tumors, PCa ranks second in prevalence (105 out of 185 countries) and fifth in cause of death in men in 46 countries. In some cases, this pathology is verified in men under the age of 50, including the advanced stage of the metastatic process. The review article provides information on the epidemiology and prevalence of PCa in young men obtained from the PubMed, CrossRef, and Scopus databases. The data on the probable causal relationship of a number of factors potentially affecting the development of prostate carcinoma are presented. Little-known and new molecular genetic changes are described, including those associated with prostate-specific antigen (PSA), with a proven role in the development of this disease, the use of which will make it possible to predict PCa development in the early stages in a timely manner. It has been determined that the common methods for diagnosing carcinoma in the population, assessing the level of serum PSA, are not always accurate and that the algorithm for their use has not been finally formed. The study of risk factors for the development of PCa in young patients will make it possible to formulate a new diagnostic approach based on considering personal molecular genetic information. The development of this direction is relevant and has an important social and economic importance, considering the study of the contingent of the able-bodied population.

Keywords: prostate cancer; early diagnosis; genes; risk factors

Abbreviations: prostate-specific antigen (PSA); prostate cancer (PC); transrectal ultrasound (TRUS)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Authors' contributions: V.Yu. Startsev — study concept and design, scientific editing; E.V. Shpot — study concept and design, critical review; D.K. Karaev — data analysis, drafting the manuscript; D.I. Krivonosov — literature review; data interpretation; drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Dmitry Igorevich Krivonosov; e-mail: Doc.Krivonosov@yandex.ru

Received: 01/25/2022. **Accepted:** 03/09/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Startsev V.Yu., Shpot E.V., Karaev D.K., Krivonosov D.I. Opportunities for early detection of prostate cancer in young and middle-aged men. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):110-120. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-110-120.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает одну из лидирующих позиций среди онкологических заболеваний и причин смерти от рака среди мужчин всего мира (6,6% от общего числа смертей) [1]. Число диагностируемых случаев РПЖ среди всех типов рака составляет одну из ведущих позиций в 105 странах мира. В среднем 1 600 000 новых случаев РПЖ и 366 000 летальных исходов по причине развития этого заболевания ежегодно регистрируются повсеместно [2]. В регионах с высоким уровнем дохода (high income — НИС) констатированы наиболее высокие показатели заболеваемости этого злокачественного новообразования [3]. Показатель смертности от РПЖ в некоторых НИС регионах снижается, в то время как в странах со низким и средним уровнями дохода (low and middle income — ЛМИС) имеет тенденцию роста.

Показатель заболеваемости РПЖ кратно возрастает у мужчин, меняющих место проживания из стран с низким уровнем риска развития этой патологии в страны с высоким риском [3].

Стратегия литературного поиска

Изучены публикации мировой научной литературы об эпидемиологии и распространённости РПЖ у мужчин молодого и среднего возрастов, полученные из баз данных PubMed, CrossRef и Scopus за 1997 – 2021 года. Использован сплошной поиск по ключевым словам.

Распространённость РПЖ в возрастных категориях

У российских мужчин РПЖ зачастую диагностируют после 60 лет [4]. По результатам наблюдений последних лет, случаи РПЖ становятся неслучайной находкой среди

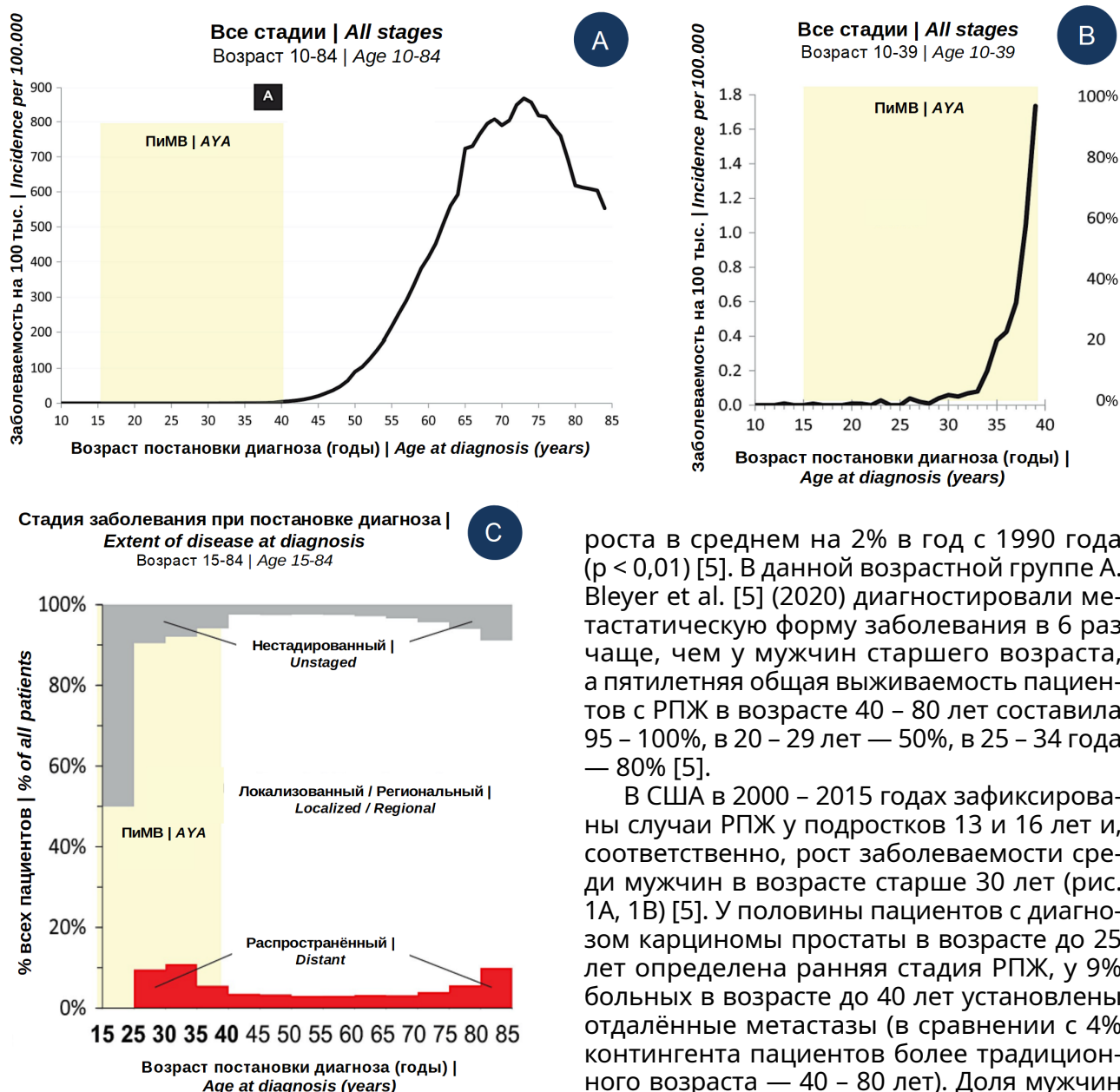


Рисунок 1. Частота выявления рака предстательной железы: А — среди мужчин в возрасте от 10 до 84 лет (возрастной диапазон подростков и молодых людей (AYA / ПимВ) выделен жёлтым цветом); В — среди мужчин от 10 до 39 лет; С — с учётом степени заболевания на момент постановки диагноза в различных возрастных группах [5]

Figure 1. The frequency of prostate cancer detection: А — among men aged 10 to 84 years (the age range of adolescents and young people (AYA) is highlighted in yellow); В — among men aged 10 to 39 years; С — considering the grade in various age groups at the time of diagnosis [5]

подростков старшего возраста и молодых людей до 50 лет. При этом заболеваемость РПЖ повсеместно увеличивается у пациентов 15 – 40 лет и имеет стабильные темпы

роста в среднем на 2% в год с 1990 года ($p < 0,01$) [5]. В данной возрастной группе А. Bleyer et al. [5] (2020) диагностировали метастатическую форму заболевания в 6 раз чаще, чем у мужчин старшего возраста, а пятилетняя общая выживаемость пациентов с РПЖ в возрасте 40 – 80 лет составила 95 – 100%, в 20 – 29 лет — 50%, в 25 – 34 года — 80% [5].

В США в 2000 – 2015 годах зафиксированы случаи РПЖ у подростков 13 и 16 лет и, соответственно, рост заболеваемости среди мужчин в возрасте старше 30 лет (рис. 1А, 1В) [5]. У половины пациентов с диагнозом карциномы простаты в возрасте до 25 лет определена ранняя стадия РПЖ, у 9% больных в возрасте до 40 лет установлены отдалённые метастазы (в сравнении с 4% контингента пациентов более традиционного возраста — 40 – 80 лет). Доля мужчин с начальной стадией РПЖ была пропорциональна возрасту: от 50% в возрасте от 15 до 24 лет, 10% в возрасте от 25 до 29 лет, 6% в возрасте от 35 до 39 лет по сравнению с 2% мужчин в возрасте от 40 до 80 лет (рис. 1С).

Заболеваемость карциномой простаты, по данным Общества по надзору, эпидемиологии и конечным результатам (SEER) в 17 регионах США за 2000 – 2015 годы проиллюстрирована на рисунке: возрастной диапазон подростков и молодых людей (adolescents and young adults — AYA) выделен жёлтым цветом (1А) среди мужчин в возрасте от 10 до 84 лет; (1В) среди мужчин от 10 до 39 лет; (1С) в зависимости от степени заболевания на момент постановки диагноза у подростков и молодых людей (AYA),

а также у мужчин старшего возраста.

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований показали: наиболее низкий уровень заболеваемости РПЖ отмечен у жителей стран Центральной и Восточной Европы, а также в Азии. Показатель смертности от этого заболевания снизился у населения Японии и Израиля за 2007 – 2016 годы и одновременно возрос у жителей Таиланда, Кыргызстана и Узбекистана [6]. По данным международного агентства по исследованию рака (IARC), в 43 популяциях на 5 континентах за 24 года наблюдения мужчин в возрасте 45 – 54 лет показатель заболеваемости РПЖ не имел тенденции к снижению [7].

Таким образом, частота выявления РПЖ у мужчин до 50 лет продолжает возрастать, но причины данного явления пока не ясны: речь идёт об увеличении фактического риска развития патологии. Увеличение частоты скрининговых исследований ПСА, вероятно, привело к некоторому росту заболеваемости, что вполне естественно. Мужчины до 50 лет не составляют целевую группу тестирования ПСА, что приводит к снижению случаев выявления РПЖ у молодых, однако общий скрининг, вероятно, также не решит ситуацию. Необходимы альтернативные методы диагностики с особыми критериями выбора пациентов, во избежание гипердиагностики низко агрессивных форм опухоли и экономических трат.

Клинические особенности РПЖ в зависимости от возраста

В сравнении с ситуацией у пациентов традиционно старшего возраста (> 60 лет), большинство опухолей простаты у молодых мужчин выявляются в локализованных стадиях, с низким риском прогрессирования и с относительно редким вторичным поражением регионарных лимфатических узлов [8].

По результатам другого исследования, за 17-летний период наблюдения (в среднем за 79,6 месяца; от 4,5 до 98,2 месяцев) РПЖ диагностирован у 4 716 пациентов (в том числе, у 29 пациентов моложе 50 лет) [9]. У 26 (89,7%) человек гистологически верифицирована аденокарцинома, что составило 0,55% числа всех выявленных карцином: у 3 пациентов этой группы эмбриональная рабдомиосаркома и стромальная саркома. Средний возраст пациентов основной группы с впервые выявленным РПЖ составил $46,8 \pm 2,8$ года (39 – 50 лет). В ходе обследования средний объём простаты при трансректальном УЗИ (ТРУЗИ) оказался равным $29,33 \pm 10,0$ мл; у 9 пациентов при пальцевом ректальном исследовании обнаружены подозрительные участки в простате, у остальных патологических уплотнений выявлено не было. Наиболее часто выявлены симптомы нижних мочевых путей (СНМП) у 7 (29%) пациентов, боли в костях — у 3 (13%) и гематурия — у 3 (13%) мужчин (табл.). У 6 пациентов (23%) исследовательской группы определен семейный анамнез этой опухоли.

Таблица. Симптомы и признаки развития рака предстательной железы у мужчин разных возрастных категорий [9]

Table. Symptoms and signs of prostate cancer development in men of different age categories [9]

Категории пациентов <i>Categories of patients</i>	Возраст пациентов с РПЖ, лет <i>Age of patients with PCa, years</i>		p
	моложе 50 лет <i>younger 50 years</i> (n = 26)	старше 50 лет <i>over 50 years</i> (n = 108)	
Возраст, лет <i>Age, years</i>	$47,0 \pm 2,7$	$75,13 \pm 8,1$	
Пальцевое ректальное исследование <i>Digital rectal examination</i>			0,191
положительное, n (%) <i>positive</i>	8 (47)	43 (62)	
отрицательное, n (%) <i>negative</i>	9 (53)	26 (38)	
Объём простаты (ТРУЗИ), мл <i>Prostate volume (TRUS), ml</i>	$29,33 \pm 10,0$	$37,10 \pm 17,9$	0,122

Таблица (продолжение). Симптомы и признаки развития рака предстательной железы у мужчин разных возрастных категорий [9]

Table (continue). Symptoms and signs of prostate cancer development in men of different age categories [9]

Категории пациентов <i>Categories of patients</i>	Возраст пациентов с РПЖ, лет <i>Age of patients with PCa, years</i>		p
	моложе 50 лет <i>younger 50 years</i> (n = 26)	старше 50 лет <i>over 50 years</i> (n = 108)	
ПСА, нг/мл <i>PSA, ng/ml</i>			0,847
< 4, n (%)	0 (0)	5 (6)	
4 – 10, n (%)	7 (32)	25 (32)	
10 – 20, n (%)	5 (23)	18 (23)	
> 20, n (%)	10 (45)	30 (39)	
Исходные показатели <i>Initial indicators</i>			0,011
СНМП, n (%) <i>LUTS</i>	7 (29)	50 (63)	
случайно установленные, n (%) <i>randomly installed</i>	9 (38)	10 (13)	
боль в костях, n (%) <i>bone pain</i>	3 (13)	3 (4)	
гематурия, n (%) <i>hematuria</i>	3 (13)	5 (6)	
дизурия, n (%) <i>dysuria</i>	2 (7)	3 (4)	
острая задержка мочи, n (%) <i>acute urinary retention</i>	0 (0)	5 (6)	
остальные, n (%) <i>others</i>	0 (0)	3 (4)	
Стадия: <i>Stage:</i>			0,652
I, n (%)	0 (0)	5 (6)	
II, n (%)	14 (56)	38 (48)	
III, n (%)	4 (16)	13 (17)	
IV, n (%)	7 (28)	23 (29)	
Классификация по риску ^a <i>Risk stratifications ^a</i>			0,678
низкий, n (%) <i>low</i>	2 (12)	17 (22)	
средний, n (%) <i>average</i>	7 (44)	29 (37)	
высокий, n (%) <i>high</i>	7 (44)	33 (42)	
Лечение ^b <i>Treatment ^b</i>			
хирургическое, n (%) <i>surgical</i>	13 (59)	14 (18)	
нехирургическое, n (%) <i>non-surgical</i>	9 (41)	62 (82)	

Таблица (продолжение). Симптомы и признаки развития рака предстательной железы у мужчин разных возрастных категорий [9]

Table (continue). Symptoms and signs of prostate cancer development in men of different age categories [9]

Примечания:

1) РПЖ — рак предстательной железы; ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование; ПСА — простатический специфический антиген; СНМП — симптомы нижних мочевых путей

2) Группа а: в соответствии с классификацией риска D'Amico, для локализованного / местно-распространённого заболевания; диссеминированные опухоли исключены. Группа b: включает гормональную депривацию, лучевую терапию, выжидательное наблюдение

Notes:

1) PCa — prostate cancer; TRUS — transrectal ultrasound; PSA — prostate-specific antigen; LUTS — lower urinary tract symptoms

2) Group a: according to the D'Amico risk classification, for localized / locally advanced disease; disseminated tumors are excluded.

Group b: includes hormonal deprivation, radiation therapy, watchful waiting

Результаты исследования S. Gupta et al. (2017) показали, что РПЖ с ранним началом (у мужчин моложе 55 лет) считается клиническим заболеванием, отличным от заболевания, диагностированного у мужчин старшего возраста [10].

В ряде крупных популяционных исследований продемонстрирована низкая выживаемость пациентов моложе 50 лет с распространённым РПЖ или с неопределённой стадией опухоли по сравнению с пациентами более старшего возраста: уровень ПСА у этих пациентов оказался ниже из-за наличия аденокарциномы простаты низкой степени дифференцировки [11]. Сделан вывод о том, что при низкодифференцированной карциноме простаты уровень ПСА не коррелировал со стадией опухоли. Пациенты с РПЖ высокой степени злокачественности (8 – 10 баллов по шкале Глисона) в возрасте 35 – 44 лет также имели более высокие шансы умереть по сравнению с пациентами 65 – 74 лет. Генетический компонент был также тесно связан с ранним развитием РПЖ.

Факторы, потенциально влияющие на развитие РПЖ

Важным фактором раннего развития РПЖ принято считать отягощённую наследственность с доминантой по мужской линии.

На сегодняшний день выявлены новые варианты этого заболевания, геномно ассоциированные с ПСА [13]. В двухэтапном исследовании D.J. Schaid et al. (2021) на первом этапе выявлены потенциальные аллели риска среди мужчин с РПЖ с отягощённой наследственностью (491 случай с РПЖ + 429 контрольных случая гиперплазии предста-

тельной железы, ГПЖ). Мультифакторный анализ основывался на сумме баллов по шкале Глисона, размере опухоли, наличию метастазов, стадии опухоли, уровне ПСА на момент постановки диагноза, системном рецидиве и времени до смерти с момента первой диагностики ПСА. На втором этапе при использовании индивидуальной модели определен ряд генов: обнаружена роль активации генов, ассоциированных с ПСА, как известных (*ATM*, *BRCA2*, *HOXB13*, *FAM111A*, *EMSY*, *HNF1B*, *KLK3*, *MSMB*, *PCAT1*, *PRSS3* и *TERT*), так и новых (*PABPC1*, *QK1*, *FAM114A1*, *MUC6*, *MYCBP2*, *RAPGEF4*, *RNA5H2B*, *ULK4*, *XPO7* и *THAP3*) [13].

По результатам другого исследования установлено, что немаловажную роль в развитии РПЖ играют длинные некодирующие РНК (*lncRNAs AC245100.4*) [14]. Результаты показали, что экспрессия РНК была значительно повышена в тканях и клеточных линиях РПЖ. Чрезмерная экспрессия *AC245100.4* заметно способствует пролиферации и миграции атипичных клеток тканей простаты, в то время как блокада данной РНК приводит к подавлению пролиферации и миграции клеток, что доказано с помощью двойного анализа окислительного фермента люциферазы и результатами РНК-иммунопреципитатного анализа.

Данные другого исследования утверждают заметную роль генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, в прогрессии РПЖ (*CYP17*, *CYP19*, *COMT*, *CYP17B1* и *UGT1A1*) [15]. Проведено исследование популяции пациентов африканского происхождения (Гваделупа: РПЖ, n = 498; ГПЖ n = 565 (контрольная группа) и Демократическая Республика Конго: РПЖ, n = 162;

ГПЖ, $n = 144$) с высоким риском развития РПЖ. Это позволило выявить ассоциацию генов, кодирующих метаболизм андрогенов и эстрогенов с канцерогенезом РПЖ.

Международным консорциумом 62 медицинских центров из 20 стран мира проведён целевой скрининг РПЖ у мужчин с мутациями *BRCA1/2* [16]. При обследовании 2 481 мужчин (791 — *BRCA1*-носители, 531 — *BRCA1*-контроль; 731 — *BRCA2*-носители, 428 — *BRCA2*-контроль) у 199 (8%) с показателем ПСА свыше 3,0 нг/мл. После выполнения 162 биопсий предстательной железы диагностированы 59 случаев РПЖ (18 носителей + 10 контрольных *BRCA1*; 24 носителя + 7 контрольных *BRCA2*), и 66% опухолей были определены в группы среднего или высокого риска прогрессирования. Прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value — PPV) для биопсии с использованием порога ПСА 3,0 нг/мл при *BRCA2* составили 48%, т.е. вдвое больше, чем PPV, о которых было озвучено ранее. У носителей *BRCA2* наблюдались значительные различия при выявлении РПЖ среднего или высокого риска.

Результаты недавних исследований показали, что комбинация наследуемых факторов РПЖ с индексом качества окружающей среды (environmental quality index — EQI) усиливают воздействие каждого критерия риска развития опухоли [17]. Экзогенные факторы EQI имеют свойства вмешиваться и/или изменять такие биологические процессы, как экскреция и функция гормонов, воспаление, повреждение ДНК и подавление / гиперэкспрессия генов. Анализ доказал взаимосвязь факторов окружающей среды и темпов развития РПЖ (ДИ 34,84 – 53,54) с сопутствующей медикаментозной терапией, метаболическим синдромом и воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы.

Немаловажную роль для ранней диагностики РПЖ традиционно отводят особенностям диеты человека, связанных с повышенным содержанием в пище воспалительных факторов (IL-6, C-peptide) и гиперинсулинемической диетой, что сопровождается повышением уровня гликированного гемоглобина (HbA1C). Гиперинсулинемия и воспаление — два взаимосвязанных биологических пути, которые связывают диету с развитием РПЖ. По данным исследования за 28 лет наблюдения 41 209 мужчин,

работавших в медицинских учреждениях, зарегистрированы 5 929 случаев РПЖ, из них 667 случаев — с летальным исходом [18]. Для каждого стандартного отклонения в диете с гиперинсулинемией риск прогрессирования РПЖ оказывался выше на 7% (HR: 1,07; 95% CI: 1,01 – 1,15), а риск смерти возрастал на 9% (HR: 1,09; 95% CI: 1,00 – 1,18). Диета с повышенным содержанием воспалительных элементов была связана с более низким риском развития распространённого РПЖ в модели с поправкой на возраст, однако не получено значимых взаимосвязей при корректировке питания и развития РПЖ в общей исследуемой популяции.

Некоторые данные свидетельствуют о клинически значимой зависимости риска развития карциномы предстательной железы с образом жизни пациента в любом возрасте и его питанием [19]. Предполагается роль катехинов зелёного чая, ликопина томатов и других продуктов, которые способны моделировать канцерогенные пути реакции на окислительный стресс. Омега-3-жирные кислоты, продукты с высоким содержанием насыщенных жиров, эллагитаннины в экстракте граната, продукты, содержащие изофлавоны, генистеин и дайдзеин, витамины и минеральные добавки, селен и много другое в той или иной степени оказывают влияние на развитие РПЖ.

Установлена связь уровня ПСА в группах молодых фертильных мужчин и у мужчин с бесплодием. В исследовании приняли участие 956 (90%) бесплодных и 102 (10%) фертильных мужчины [20]. У каждого из исследуемых анализировали уровни ПСА, половых гормонов и качественные показатели спермы: при бесплодии определены более высокие значения ПСА и, вероятно, более высокий риск развития РПЖ: уровень ПСА выше 1 нг/мл отмечен у 32% бесплодных vs 20% фертильных мужчин. У участников моложе 40 лет 176 (27%) уровень ПСА >1 нг/мл; из них большая часть оказалась бесплодной (28% бесплодных vs 17% фертильных > $p = 0,03$).

У 1 782 мужчин проведён тест общего ПСА (t/ПСА) с дальнейшим расчётом отношения свободного ПСА (f/ПСА) к общему (f/tПСА) [21]. Через 30 лет наблюдения установлено, что риск смерти от РПЖ был значительно повышен при более высоком

исходном уровне ПСА, коэффициент риска — 1,04 (95% доверительный интервал — 1,03 – 1,09). Авторы сделали вывод о целесообразности уменьшения частоты скрининга ПСА или полном прекращении назначения анализа ПСА у мужчин в возрасте 55 – 70 лет, если уровень ПСА составляет $< 2,0$ нг/мл и f/t ПСА $\geq 0,25$.

Британскими исследователями [22] изучены результаты наблюдения 4575 случаев РПЖ за 5,6 лет, получены доказательства взаимосвязи расовой принадлежности с развитием онкологических процессов в клетках простаты, отношение рисков афроамериканской принадлежности к европейской — $\frac{1}{4}$ 2,61, 95% CI $\frac{1}{4}$ 2,10 – 3,24; азиатской к европейской — 0,62 (0,73 – 0,89).

Таким образом, вряд ли имеет смысл принимать во внимание единственный фактор, предрасполагающий к РПЖ. Необходим алгоритм ранней диагностики с учётом многофакторности развития патологии, с поправкой на возраст, факторы окружающей среды, привычки питания, сопутствующую патологию, наследственность, антропологию, расовую принадлежность, индивидуальный морфогенетический профиль. В настоящее время скрининг рака предстательной железы у мужчин молодого возраста в государственном масштабе не проводится.

Заключение

Диагностика и лечение мужчин молодого возраста (моложе 50 лет) с РПЖ имеют важное медико-социальное и экономическое значение. Известен комплекс новых молекулярно-генетических и гистологических методов исследования, направленных на раннюю диагностику РПЖ, однако они не получили распространения в рутинной клинической практике. Прежде всего это связано с недостатком выборки среди мужчин молодого возраста, а также высокой стоимостью предлагаемых генетических исследований, что приводит к поздней диагностике опухоли у мужчин из высокой группы риска и, соответственно, к несвоевременному лечению.

Необходима разработка стандартизованных алгоритмов обследования на основе результатов молекулярно-генетических исследований в совокупности с антропометрическими, генетическими, экологическими, расовыми, диетическими и соматическими факторами индивида. Учёт этих факторов обеспечит своевременное выявление агрессивных форм карциномы простаты у мужчин молодого и среднего возрастов. В свою очередь это позволит сохранить трудоспособность мужского населения репродуктивного возраста и полноценно учесть медицинские расходы для обеспечения предстоящего лечебного процесса.

Литература

1. Sadeghi-Gandomani HR, Yousefi MS, Rahimi S, Yousefi SM, Karimi-Rozveh A, Hosseini S, Mahabadi AA, Abarqui HF, Borujeni NN, Salehiniya H. The incidence, risk factors, and knowledge about the prostate cancer through worldwide and Iran. *WCRJ*. 2017;4(4):e972. DOI: 10.32113/wcrj_201712_972
2. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018;32(17-18):1105-1140. DOI: 10.1101/gad.315739.118
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году*. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020.
5. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer*. 2019;126(1):46-57. DOI: 10.1002/cn-cr.32498

References

1. Sadeghi-Gandomani HR, Yousefi MS, Rahimi S, Yousefi SM, Karimi-Rozveh A, Hosseini S, Mahabadi AA, Abarqui HF, Borujeni NN, Salehiniya H. The incidence, risk factors, and knowledge about the prostate cancer through worldwide and Iran. *WCRJ*. 2017;4(4):e972. DOI: 10.32113/wcrj_201712_972
2. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018;32(17-18):1105-1140. DOI: 10.1101/gad.315739.118
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
4. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Moscow: P.A. Herzen Institute of Oncology - branch of the FSBI «NMIC of Radiology» Ministry of Health of Russia; 2020.
5. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer*. 2019;126(1):46-57. DOI: 10.1002/cn-cr.32498

6. Zhu Y, Mo M, Wei Y, Wu J, Pan J, Freedland SJ, Zheng Y, Ye D. Epidemiology and genomics of prostate cancer in Asian men. *Nat Rev Urol.* 2021;18(5):282-301. DOI: 10.1038/s41585-021-00442-8
7. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, Bray F, Cook MB, Devesa SS. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer.* 2016;138(6):1388-400. DOI: 10.1002/ijc.29894
8. Macneil J, Maclean F, Delprado W. Pathological Characteristics of Prostate Cancer Occurring in Younger Men: A Retrospective Study of Prostatectomy Patients. *Urology.* 2019;134:163-167. DOI: 10.1016/j.urol.2019.08.048
9. Huang TH, Kuo JY, Huang YH, Chung HJ, Huang WJ, Wu HH, Chang YH, Lin AT, Chen KK. Prostate cancer in young adults-Seventeen-year clinical experience of a single center. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(1):39-43. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.10.004
10. Gupta S, Gupta A, Saini AK, Majumder K, Sinha K, Chahal A. Prostate Cancer: How Young is too Young? *Curr Urol.* 2017;9(4):212-215. DOI: 10.1159/000447143
11. McGuire BB, Helfand BT, Loeb S, Hu Q, O'Brien D, Cooper P, Yang X, Catalona WJ. Outcomes in patients with Gleason score 8-10 prostate cancer: relation to preoperative PSA level. *BJU Int.* 2012;109(12):1764-9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10628.x
12. Sartor O. Why is prostate cancer incidence rising in young men? *Cancer.* 2019;126(1):17-18. DOI: 10.1002/cn-cr.32497
13. Schaid DJ, McDonnell SK, FitzGerald LM, DeRycke L, Fogarty Z, Giles GG, MacInnis RJ, Southey MC, Nguyen-Dumont T, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Whittemore AS, Sieh W, Ioannidis NM, Hsieh CL, Stanford JL, Schleutker J, Cropp CD, Carpten J, Hoegel J, Eeles R, Kote-Jarai Z, Ackerman MJ, Klein CJ, Mandal D, Cooney KA, Bailey-Wilson JE, Helfand B, Catalona WJ, Wiklund F, Riska S, Bahetti S, Larson MC, Cannon Albright L, Teerlink C, Xu J, Isaacs W, Ostrander EA, Thibodeau SN. Two-stage Study of Familial Prostate Cancer by Whole-exome Sequencing and Custom Capture Identifies 10 Novel Genes Associated with the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021;79(3):353-361. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.07.038
14. Xie H, Zhao J, Wan J, Zhao J, Wang Q, Yang X, Yang W, Lin P, Yu X. Long non-coding RNA AC245100.4 promotes prostate cancer tumorigenesis via the microRNA-145-5p/RBBP5 axis. *Oncol Rep.* 2021;45(2):619-629. DOI: 10.3892/or.2020.7894
15. Brureau L, Moningo D, Emeville E, Ferdinand S, Punga A, Lufuma S, Blanchet P, Romana M, Multigner L. Polymorphisms of Estrogen Metabolism-Related Genes and Prostate Cancer Risk in Two Populations of African Ancestry. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153609. DOI: 10.1371/journal.pone.0153609
16. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, Assel M, Foster CS, Mitchell G, Drew K, Mæhle L, Axcrona K, Evans DG, Bulman B, Eccles D, McBride D, van Asperen C, Vasen H, Kiemeny LA, Ringelberg J, Cybulski C, Wokolorczyk D, Selkirk C, Hulick PJ, Bojesen A, Skytte AB, Lam J, Taylor L, Oldenburg R, Cremers R, Verhaegh G, van Zelst-Stams WA, Oosterwijk JC, Blanco I, Salinas M, Cook J, Rosario DJ, Buys S, Conner T, Ausems MG, Ong KR, Hoffman J, Domchek S, Powers J, Teixeira MR, Maia S, Foulkes WD, Taherian N, Ruijs M, Helderma-van den Enden AT, Izatt L, Davidson R, Adank MA, Walker L, Schmutzler R, Zhu Y, Mo M, Wei Y, Wu J, Pan J, Freedland SJ, Zheng Y, Ye D. Epidemiology and genomics of prostate cancer in Asian men. *Nat Rev Urol.* 2021;18(5):282-301. DOI: 10.1038/s41585-021-00442-8
7. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, Bray F, Cook MB, Devesa SS. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer.* 2016;138(6):1388-400. DOI: 10.1002/ijc.29894
8. Macneil J, Maclean F, Delprado W. Pathological Characteristics of Prostate Cancer Occurring in Younger Men: A Retrospective Study of Prostatectomy Patients. *Urology.* 2019;134:163-167. DOI: 10.1016/j.urol.2019.08.048
9. Huang TH, Kuo JY, Huang YH, Chung HJ, Huang WJ, Wu HH, Chang YH, Lin AT, Chen KK. Prostate cancer in young adults-Seventeen-year clinical experience of a single center. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(1):39-43. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.10.004
10. Gupta S, Gupta A, Saini AK, Majumder K, Sinha K, Chahal A. Prostate Cancer: How Young is too Young? *Curr Urol.* 2017;9(4):212-215. DOI: 10.1159/000447143
11. McGuire BB, Helfand BT, Loeb S, Hu Q, O'Brien D, Cooper P, Yang X, Catalona WJ. Outcomes in patients with Gleason score 8-10 prostate cancer: relation to preoperative PSA level. *BJU Int.* 2012;109(12):1764-9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10628.x
12. Sartor O. Why is prostate cancer incidence rising in young men? *Cancer.* 2019;126(1):17-18. DOI: 10.1002/cn-cr.32497
13. Schaid DJ, McDonnell SK, FitzGerald LM, DeRycke L, Fogarty Z, Giles GG, MacInnis RJ, Southey MC, Nguyen-Dumont T, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Whittemore AS, Sieh W, Ioannidis NM, Hsieh CL, Stanford JL, Schleutker J, Cropp CD, Carpten J, Hoegel J, Eeles R, Kote-Jarai Z, Ackerman MJ, Klein CJ, Mandal D, Cooney KA, Bailey-Wilson JE, Helfand B, Catalona WJ, Wiklund F, Riska S, Bahetti S, Larson MC, Cannon Albright L, Teerlink C, Xu J, Isaacs W, Ostrander EA, Thibodeau SN. Two-stage Study of Familial Prostate Cancer by Whole-exome Sequencing and Custom Capture Identifies 10 Novel Genes Associated with the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021;79(3):353-361. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.07.038
14. Xie H, Zhao J, Wan J, Zhao J, Wang Q, Yang X, Yang W, Lin P, Yu X. Long non-coding RNA AC245100.4 promotes prostate cancer tumorigenesis via the microRNA-145-5p/RBBP5 axis. *Oncol Rep.* 2021;45(2):619-629. DOI: 10.3892/or.2020.7894
15. Brureau L, Moningo D, Emeville E, Ferdinand S, Punga A, Lufuma S, Blanchet P, Romana M, Multigner L. Polymorphisms of Estrogen Metabolism-Related Genes and Prostate Cancer Risk in Two Populations of African Ancestry. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153609. DOI: 10.1371/journal.pone.0153609
16. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, Assel M, Foster CS, Mitchell G, Drew K, Mæhle L, Axcrona K, Evans DG, Bulman B, Eccles D, McBride D, van Asperen C, Vasen H, Kiemeny LA, Ringelberg J, Cybulski C, Wokolorczyk D, Selkirk C, Hulick PJ, Bojesen A, Skytte AB, Lam J, Taylor L, Oldenburg R, Cremers R, Verhaegh G, van Zelst-Stams WA, Oosterwijk JC, Blanco I, Salinas M, Cook J, Rosario DJ, Buys S, Conner T, Ausems MG, Ong KR, Hoffman J, Domchek S, Powers J, Teixeira MR, Maia S, Foulkes WD, Taherian N, Ruijs M, Helderma-van den Enden AT, Izatt L, Davidson R, Adank MA, Walker L, Schmutzler R,

- Tucker K, Kirk J, Hodgson S, Harris M, Douglas F, Lindeman GJ, Zgajnar J, Tischkowitz M, Clowes VE, Susman R, Ramón y Cajal T, Patchner N, Gadea N, Spigelman A, van Os T, Liljegren A, Side L, Brewer C, Brady AF, Donaldson A, Stefansdottir V, Friedman E, Chen-Shtoyerman R, Amor DJ, Copakova L, Barwell J, Giri VN, Murthy V, Nicolai N, Teo SH, Greenhalgh L, Strom S, Henderson A, McGrath J, Gallagher D, Aaronson N, Ardern-Jones A, Bangma C, Dearnaley D, Costello P, Eyfjord J, Rothwell J, Falconer A, Gronberg H, Hamdy FC, Johannsson O, Khoo V, Kote-Jarai Z, Lubinski J, Axcrona U, Melia J, McKinley J, Mitra AV, Moynihan C, Rennert G, Suri M, Wilson P, Killick E; IMPACT Collaborators, Moss S, Eeles RA. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol.* 2014;66(3):489-99. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003
17. Jagai JS, Messer LC, Rappazzo KM, Gray CL, Grabich SC, Lobdell DT. County-level cumulative environmental quality associated with cancer incidence. *Cancer.* 2017;123(15):2901-2908. DOI: 10.1002/cncr.30709. Erratum in: *Cancer.* 2019;125(10):1756. PMID: 28480506; PMCID: PMC6121813
 18. Fu BC, Tabung FK, Pernar CH, Wang W, Gonzalez-Feliciano AG, Chowdhury-Paulino IM, Clinton SK, Folefac E, Song M, Kibel AS, Giovannucci EL, Mucci LA. Insulinemic and Inflammatory Dietary Patterns and Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021;79(3):405-412. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.030
 19. Zuniga KB, Chan JM, Ryan CJ, Kenfield SA. Diet and lifestyle considerations for patients with prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020;38(3):105-117. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.06.018
 20. Boeri L, Capogrosso P, Cazzaniga W, Ventimiglia E, Pozzi E, Belladelli F, Schifano N, Candela L, Alfano M, Pederzoli F, Abbate C, Montanari E, Valsecchi L, Papaleo E, Viganò P, Rovere-Querini P, Montorsi F, Salonia A. Infertile Men Have Higher Prostate-specific Antigen Values than Fertile Individuals of Comparable Age. *Eur Urol.* 2021;79(2):234-240. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.001
 21. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Association between one-time prostate-specific antigen (PSA) test with free/total PSA ratio and prostate cancer mortality: A 30-year prospective cohort study. *BJU Int.* 2021;128(4):490-496. DOI: 10.1111/bju.15417
 22. Perez-Cornago A, Key TJ, Allen NE, Fensom GK, Bradbury KE, Martin RM, Travis RC. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. *Br J Cancer.* 2017;117(10):1562-1571. DOI: 10.1038/bjc.2017.312
 17. Jagai JS, Messer LC, Rappazzo KM, Gray CL, Grabich SC, Lobdell DT. County-level cumulative environmental quality associated with cancer incidence. *Cancer.* 2017;123(15):2901-2908. DOI: 10.1002/cncr.30709. Erratum in: *Cancer.* 2019;125(10):1756. PMID: 28480506; PMCID: PMC6121813
 18. Fu BC, Tabung FK, Pernar CH, Wang W, Gonzalez-Feliciano AG, Chowdhury-Paulino IM, Clinton SK, Folefac E, Song M, Kibel AS, Giovannucci EL, Mucci LA. Insulinemic and Inflammatory Dietary Patterns and Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021;79(3):405-412. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.030
 19. Zuniga KB, Chan JM, Ryan CJ, Kenfield SA. Diet and lifestyle considerations for patients with prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020;38(3):105-117. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.06.018
 20. Boeri L, Capogrosso P, Cazzaniga W, Ventimiglia E, Pozzi E, Belladelli F, Schifano N, Candela L, Alfano M, Pederzoli F, Abbate C, Montanari E, Valsecchi L, Papaleo E, Viganò P, Rovere-Querini P, Montorsi F, Salonia A. Infertile Men Have Higher Prostate-specific Antigen Values than Fertile Individuals of Comparable Age. *Eur Urol.* 2021;79(2):234-240. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.001
 21. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Association between one-time prostate-specific antigen (PSA) test with free/total PSA ratio and prostate cancer mortality: A 30-year prospective cohort study. *BJU Int.* 2021;128(4):490-496. DOI: 10.1111/bju.15417
 22. Perez-Cornago A, Key TJ, Allen NE, Fensom GK, Bradbury KE, Martin RM, Travis RC. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. *Br J Cancer.* 2017;117(10):1562-1571. DOI: 10.1038/bjc.2017.312

Сведения об авторах

Владимир Юрьевич Старцев — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; заведующий кафедрой урологии ЧОУВО «СПбМСИ»
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>
e-mail: doc.urolog@gmail.com

Information about the authors

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, Head, Dept. of Urology, St. Petersburg Medical and Social Institute
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>
e-mail: doc.urolog@gmail.com

Евгений Валерьевич Шпот — доктор медицинских наук, профессор; профессор Института урологии и репродуктивного здоровья, заведующий урологическим отделением УКБ 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-1121-9430>

e-mail: shpot@inbox.ru

Джахандар Камандар оглы Караев — врач-уролог урологического отделения УКБ 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4735-0783>

e-mail: jahandar96@mail.ru

Дмитрий Игоревич Кривоносов — врач-уролог СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №19»

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7687-8205>

e-mail: Doc.Krivososov@yandex.ru

Evgeniy V. Shpot — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head, Urology Division, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-1121-9430>

e-mail: shpot@inbox.ru

Jahandar K. Karaev — M.D.; Urologist, Urology Division, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4735-0783>

e-mail: jahandar96@mail.ru

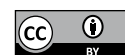
Dmitry I. Krivososov — M.D.; Urologist, St. Petersburg State City Outpatient Clinic No. 19

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7687-8205>

e-mail: Doc.Krivososov@yandex.ru

УДК 616.62-002:616.69-008.1:611-018.54
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-121-127>



Использование обогащённой тромбоцитами плазмы при интерстициальном цистите и эректильной дисфункции

© Рафи Г. Хамедов, Иван А. Горгоцкий, Андрей Г. Шкарупа,
Дмитрий Д. Шкарупа, Нариман К. Гаджиев

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» — Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154

Аннотация

На сегодняшний день метод лечения обогащённой тромбоцитами плазмой (ОТП) активно применяется во многих областях медицины. В травматологии ОТП используется для лечения костных и хрящевых дефектов, связочного аппарата. В комбустиологии для заживления ожогов, в хирургии — трофических язв. Есть данные о целесообразности применения ОТП при некоторых дерматологических заболеваниях, а также в стоматологической практике. Для урологии метод является новым и только начинает изучаться. В статье рассмотрены методы лечения интерстициального цистита (ИЦ) и эректильной дисфункции (ЭД) с помощью ОТП. В ходе обзора мы опирались на существующие данные об эффективности внутривезикулярных инъекций ОТП при лечении ИЦ, а также об успешном лечении ЭД активированной, не активированной ОТП и ОТП с применением ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5).

Ключевые слова: обогащённая тромбоцитами плазма; интерстициальный цистит; эректильная дисфункция

Аббревиатуры: интерлейкин (ИЛ); интерстициальный цистит (ИЦ); международный индекс эректильной дисфункции-5 (МИЭФ-5); обогащённая тромбоцитами плазма (ОТП); фосфодиэстераза 5 типа (ФДЭ-5); эректильная дисфункция (ЭД)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Р.Г. Хамедов — написание текста рукописи, обзор литературы, И.А. Горгоцкий — концепция исследования; А.Г. Шкарупа — научное руководство; Д.Д. Шкарупа, Н.К. Гаджиев — научное руководство, разработка дизайна исследования, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Рафи Гюлахмед оглы Хамедов; e-mail: khamedov89@gmail.com

Поступила в редакцию: 31.01.2022. **Принята к публикации:** 09.03.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Хамедов Р.Г., Горгоцкий И.А., Шкарупа А.Г., Шкарупа Д.Д., Гаджиев Н.К. Использование обогащённой тромбоцитами плазмы при интерстициальном цистите и эректильной дисфункции. *Вестник урологии*. 2022;10(1):121-127. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-121-127.

Platelet-rich plasma: application for interstitial cystitis and erectile dysfunction

© Rafi G. Khamedov, Ivan A. Gorgotsky, Andrey G. Shkarupa, Dmitry D. Shkarupa, Nariman K. Gadzhiev

St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
Russian Federation, 199034, St. Petersburg, 154 Fontanka River Emb.

Abstract

Up-to-date, the platelet-rich plasma (PRP) treatment method is actively used in many fields of medicine. In traumatology, PRP is used to treat bone and cartilage defects, ligamentous apparatus. In combustiology for the healing of burns, in surgery – trophic ulcers. There is evidence of the feasibility of using PRP in some dermatological diseases, as well as in dental practice. For urology, the method is new and is just beginning to be studied. The article discusses the methods of treatment of interstitial cystitis (IC) and erectile dysfunction (ED) using PRP. During the review, we relied on existing data on the effectiveness of intravesical injections of PRP in the treatment of IC, as well

as on the successful treatment of ED with activated, nonactivated PRP and PRP augmented phosphodiesterasetype 5 (PDE-5) inhibitors.

Keywords: platelet-rich plasma; interstitial cystitis; erectile dysfunction

Abbreviations: interleukin (IL); interstitial cystitis (IC); International Index of Erectile Dysfunction-5 (IIEF-5); platelet-rich plasma (PRP); phosphodiesterase type 5 (PDE-5); erectile dysfunction (ED)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Authors' contributions: R.G. Khamedov — drafting the manuscript, literature review; I.A. Gorgotsky — research conception; A.G. Shkarupa — supervision; D.D. Shkarupa, N.K. Gadzhiev — scientific guidance, research design development, scientific editing.

✉ **Corresponding author:** Rafi Gyulahmed oglu Khamedov; e-mail: khamedov89@gmail.com

Received: 01/31/2022. **Accepted:** 03/09/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Khamedov R.G., Gorgotsky I.A., Shkarupa A.G., Shkarupa D.D., Gadzhiev N.K. Platelet-rich plasma: application for interstitial cystitis and erectile dysfunction *Vestn.Urol.* 2022;10(1):121-127. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-121-127.

Введение

Интерстициальный цистит (ИЦ) является формой хронического цистита, который характеризуется выраженным болевым синдромом в фазу наполнения, учащением мочеиспусканий, может сопровождаться уменьшением функциональной ёмкости мочевого пузыря. Данные о распространённости ИЦ сильно разнятся. ИЦ у женщин встречается чаще, чем у мужчин, отношение заболеваемости равно 10:1. Также ИЦ превалирует у европейцев. [1] В настоящий момент не существует универсального метода лечения ИЦ; у большинства пациентов невозможно достижение стойкой ремиссии, необходимы регулярные частые повторные курсы терапии или же хирургическое вмешательство [2]. В немногочисленных исследованиях изучается клиническая эффективность внутрипузырных инъекций обогащённой тромбоцитами плазмой пациентов с интерстициальным циститом и болевым синдромом мочевого пузыря, которые невосприимчивы к традиционным методам лечения [2, 3].

Эректильная дисфункция (ЭД) — неспособность достижения или поддержания эрекции, достаточной для осуществления полового акта в течение не менее 3 месяцев [4]. Проблема ЭД приобретает всё большую актуальность. В популяционных исследованиях показано, что число мужчин неспособных достигать и / или поддерживать эрекцию, которой достаточно для удовлетворения сексуальной активности, растёт. Данные расстройства также отмечаются у молодых мужчин 30 – 40 лет. Так, по данным эпидемиологического исследования на 2012 год, признаки ЭД отсутствовали только у 10,1% опрошенных (1225 мужчин)

[5]. Предполагается, что в настоящее время свыше 100 миллионов мужчин страдает ЭД, а к 2025 году, по предположительным подсчётам, цифра возрастёт до 400 миллионов [6]. Поиск новых методов лечения ЭД остаётся актуальным.

Применение обогащённой тромбоцитами плазмой (ОТП) изучено недостаточно, но это один из простых, недорогих и минимально инвазивных способов получения естественной концентрации аутологических факторов роста. Применение ОТП для лечения различных заболеваний, а также её способности влиять на регенерацию тканей, активно изучается во многих областях медицины: ортопедии, стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, дерматологии. [7, 8]. За последние три десятилетия вызрела тенденция к использованию ОТП в гнойной, реконструктивной и пластической хирургии [9]. В последние несколько лет появились данные о применении этого метода в урологии для лечения ИЦ и ЭД.

ОТП получают методом центрифугирования цельной крови [10, 11]. В большинстве случаев используют инъекционный способ введения [10, 12, 13] (рис.), но также существуют случаи применения в виде аппликаций [14, 15].

Основная характерная черта такой плазмы — то, что концентрация тромбоцитов, содержащихся в ней, выше базового уровня. В норме содержание тромбоцитов составляет 150 – 300 тыс./мкл, а в обогащённой плазме — более 750 тыс./мкл, благодаря чему, предположительно, достигается стимулирующий эффект [16]. В тромбоцитах содержатся α-гранулы факторов роста, которые, подобно гормонам, обладают широким спектром биологиче-

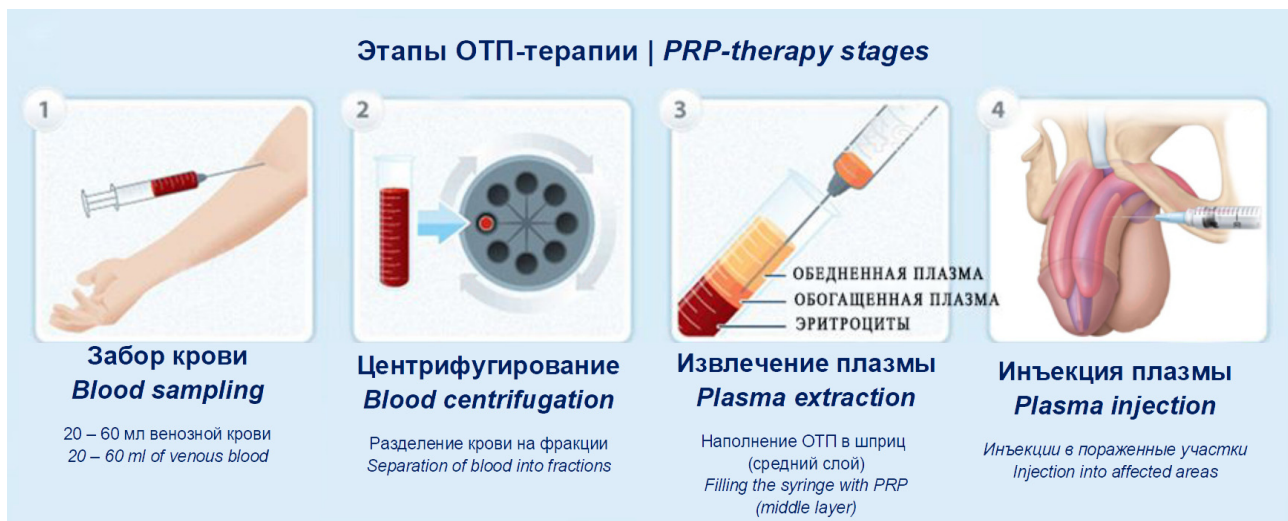


Рисунок. Способ получения и применения обогащённой тромбоцитами плазмы (ОТП)
Figure. Method of obtaining and applying for platelet-rich plasma (PRP)

ского воздействия на клетки. Они локально стимулируют и ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку клеток [17, 18]. Кроме того, получение и введение ОТП может считаться безопасным при многих хронических, инфекционных, в том числе вирусных, заболеваниях, т.к. забор крови происходит непосредственно у самого пациента [19, 20].

Цель исследования: изучить данные об опыте применения и эффективности лечения ОТП при интерстициальном цистите и эректильной дисфункции.

Материалы и методы

Нами проведён поиск и анализ публикаций в PubMed, Cochrane library, e-library, Medline, Google Scholar, Scopus с 2000 по 2021 год на английском и русском языках, по ключевым словам, («обогащенная тромбоцитами плазма», «интерстициальный цистит», «эректильная дисфункция», «PRP», «interstitial cystitis»). Критериями включения были доступность полной статьи, подтвержденные исследования групп пациентов, применение ОТП как самостоятельной методики лечения. В результате было найдено четыре публикации, в том числе одна кандидатская диссертация, которые также включены в настоящий обзор.

Результаты

1. Исследования по применению ОТП у пациентов с ИЦ

1.1. Исследования по первичным внутрипузырным инъекциям.

J.F. Jhang et al. [3] проводили исследование по внутрипузырным инъекциям ОТП с целью достижения стойкой ремиссии у пациентов с ИЦ, резистентных к традиционной терапии. В ходе первичных испытаний было подобрано 40 пациентов (37 женщин и 3 мужчин в возрасте $55,5 \pm 11,1$ года). Они получили четыре ежемесячные внутрипузырные инъекции по 10 мл ОТП, экстрагированной из 50 мл цельной крови. Своими контрольными точками наметили оценку общего ответа через 3 месяца после четвёртой инъекции, а также повторное измерение основных показателей, таких как изменение боли, дневная частота микции, ноктурия, функциональная ёмкость мочевого пузыря, максимальная скорость потока, объём мочеиспускания, объём после мочеиспускания от исходного уровня до 3 месяцев после четвёртой инъекции.

На основе исследования были получены следующие результаты. Оценка общего ответа улучшилась после первой инъекции, удовлетворение сохранилось до первичной конечной точки. Частота успеха составила 18 (45,0%) пациентов после первого месяца, 21 (52,5%) после второго месяца, 28 (70,0%) после третьего месяца и 28 (70,0%) после четвёртого. Спустя три месяца после четвёртой инъекции частота успеха составила 27 (67,5%) пациентов. Значительно снизились индекс симптомов O'Leary-Sent и оценка боли. Объём после мочеиспускания не изменился после повторных инъекций, функциональная ёмкость мочевого пузыря увеличилась, частота и ноктурия

уменьшились после инъекций ОТП. Ни у кого из пациентов в период проведения исследования не было признаков инфекций мочевыводящих путей и затруднённого мочеиспускания [2].

Это говорит о том, что внутривульварные инъекции плазмы для многих пациентов безопасны и эффективны. При лечении наблюдается положительная динамика: увеличение ёмкости мочевого пузыря, уменьшение выраженности симптомов ИЦ и болевого синдрома у пациентов резистентных к традиционной терапии.

1.2. Исследования по повторным внутривульварным инъекциям.

В повторных исследованиях принимали участие 15 женщин, из которых 13 завершили лечение и контрольный визит. Средний возраст испытуемых составил $52,9 \pm 12,1$ года.

Основываясь на положительном опыте проведения внутривульварных инъекций ОТП, 15-ти пациентам с ИЦ, прошедшим первичные инъекции плазмой, выполнили 4 повторные внутривульварные инъекции с интервалом в 1 месяц. 12 мл ОТП экстрагировали из 50 мл цельной крови пациента с последующей цистоскопической гидродистензией.

J.F. Jhang et al. [3] для оценки эффективности лечения определяли ряд показателей — боль по визуальной аналоговой шкале, частоту дневного и ночного мочеиспускания, наличие ноктурии, функциональную ёмкость мочевого пузыря, объём мочеиспускания и остаточный объём мочевого пузыря. Измеряли уровни интерлейкинов (ИЛ) в моче на исходном уровне и через 1 месяц после первого лечения ОТП [3].

Согласно результатам исследования, выяснилось, что индекс симптомов O'Leary-Sent и оценка боли значительно снизились, а функциональная ёмкость мочевого пузыря увеличилась после первой инъекции ОТП и продолжила оставаться таковой до конечной точки. Изменений в остаточном объёме мочевого пузыря не обнаружилось после повторных инъекций. Оценка общего ответа улучшилась. Ни у одного из пациентов не было инфекций мочевыводящих путей и затруднённого мочеиспускания.

После первой инъекции значительно увеличилась концентрация ИЛ-2 и ИЛ-8. У пациентов со снижением болевого балла повышался уровень ИЛ-8 в моче и фактор роста

эндотелия сосудов. У пациентов без снижения оценки боли концентрация ИЛ-6 увеличивалась после инъекций ОТП [3].

Таким образом, повторные инъекции ОТП хорошо переносятся пациентами. Лечение увеличивает функциональную ёмкость мочевого пузыря. Метод обеспечивает значительное улучшение симптомов в долгосрочной перспективе, особенно у пациентов, резистентных к традиционной терапии. Использование ОТП безопасно и эффективно.

2. Исследования по лечению ЭД с помощью ОТП, введённой интракавернозно

Обзор влияния ОТП на лечение эректильной дисфункции проводился на основании немногочисленных исследований.

В работе М.В. Епифановой [4] было проанализировано влияние ОТП на эректильную дисфункцию. Согласно данным, было использовано три метода применения ОТП-терапии: плазма, активированная кальцием хлоридом; плазма, активированная кальцием хлоридом в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5); неактивированная плазма.

В исследовании приняли участие три группы пациентов. Первая состояла из 30 человек и получила активированную ОТП, вторая из 30 человек получила активированную ОТП вместе с ингибиторами ФДЭ-5, третья группа состояла из 15 человек и получила не активированную ОТП.

Возраст пациентов составил $43,7 \pm 13$ лет. Группы значительно не различались по исходным данным клинических исследований. Контрольную точку исследований проводили через 28 дней, 90 и 180 после первой инъекции.

Отслеживались следующие показатели: международный индекс эректильной дисфункции-5 (МИЭФ-5); профиль половых отношений; прирост кровотока; индекс резистентности.

Согласно проведённым исследованиям, особых различий между видами применяемой ОТП не было выявлено. Во всех случаях отмечается увеличение показателей МИЭФ-5, профиля половых отношений, прироста кровотока и индекса резистентности. Но показатель МИЭФ-5 является больше и стабильнее у пациентов с активированной ОТП.

Кроме того, положительный эффект лечения достигается в разное время. На

28-й день уже виден положительный эффект от ОТП-терапии, применяемой совместно с ингибиторами ФДЭ-5. А более поздний эффект выявлен при использовании неактивированной ОТП. Он проявляется на 90-й день. Во всех группах к 180-му дню сохранилась эффективность лечения, что говорит о положительном влиянии ОТП-терапии при лечении эректильной дисфункции.

Так, благодаря сделанным ранее исследованиям, можно сделать следующие выводы: 1) применение ОТП при лечении эректильной дисфункции позволяет уменьшить её симптомы. Большой положительный эффект имеет активированная ОТП; 2) показаниями к применению ОТП являются органические формы эректильной дисфункции; 3) большую эффективность ОТП показывает при лечении лёгкой степени ЭД; 4) эффективность лечения повышается, если использовать ОТП терапию совместно с ингибиторами ФДЭ-5.

Обсуждение

В настоящее время терапия ИЦ не отличается высокими показателями эффективности по причине неясности этиопатогенеза. В связи с этим на данный момент возможности лечения пациентов с ИЦ представляются весьма ограниченными. На сегодняшний день перечень препаратов использующихся в лечении ИЦ крайне ограничен. Стандартное лечение ИЦ может варьироваться, но в основном включает гидроксизин (уровень доказательности 1b), amitriptilin (1b), пентозанполисульфат натрия (1a), антибиотикотерапию (1b), интравезикальное введение пентозанполисульфата натрия и диметилсульфоксида (1b) [1]. Существующие методы лечения направлены, в основном, на облегчение симптомов заболевания.

Лечение ЭД включает в себя в зависимости от тяжести заболевания: изменение образа жизни, применение ингибиторов ФДЭ-5, интракавернозные инъекции и в крайних случаях — фаллопротезирование.

Несмотря на эти устоявшиеся подходы в лечении ИЦ и ЭД, медицина продолжает искать новые методы лечения. Появление новых эффективных, безопасных и простых методик позволит успешно решить эту проблему.

Таким дополняющим методом лечения может явиться и применение ОТП — это действительно перспективный метод лечения, который позволяет добиться положительных результатов в случаях резистентности к традиционной терапии. Тромбоциты сохраняют жизнеспособность в течение 7 дней и продолжают генерировать факторы роста. Это означает, что их прикладное использование может иметь положительное влияние в клинических ситуациях, требующих регенерации тканей и эффекта за счёт действия тромбоцитарного фактора роста.

Заключение

На основе сделанных ранее выводов можно заключить, что использование ОТП в клинической практике оказывает положительное влияние на лечение пациентов с ИЦ и ЭД, резистентных к стандартным методам лечения.

Использование аутологичной ОТП практически безопасно, в том числе в отношении инфекционных агентов, так как источник — собственная кровь пациента — может использоваться в комбинации с другими методами лечения, а также в качестве второй линии терапии у пациентов, резистентных к традиционным схемам лечения.

Литература

1. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, de C Williams AC; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol.* 2010;57(1):35-48. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.08.020.
2. Jhang JF, Lin TY, Kuo HC. Intravesical injections of platelet-rich plasma is effective and safe in treatment of interstitial cystitis refractory to conventional treatment-A prospective clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):703-709. DOI: 10.1002/nau.23898.

References

1. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, de C Williams AC; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol.* 2010;57(1):35-48. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.08.020.
2. Jhang JF, Lin TY, Kuo HC. Intravesical injections of platelet-rich plasma is effective and safe in treatment of interstitial cystitis refractory to conventional treatment-A prospective clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):703-709. DOI: 10.1002/nau.23898.

3. Jhang JF, Wu SY, Lin TY, Kuo HC. Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma are effective in the treatment of interstitial cystitis: a case control pilot study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019;11(2):O42-O47. DOI: 10.1111/luts.12212.
4. Епифанова М.В. *Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении эректильной дисфункции*. Диссертация. Москва; 2015.
5. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Еркovich А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Журавлев В.Н., Берников А.Н. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Урология*. 2012;(6):5-9. eLIBRARY ID: 18225232.
6. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. *Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин*. Москва: Литтерра; 2006.
7. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259-2272. DOI: 10.1177/0363546509349921.
8. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):910-3. PMID: 19032827.
9. Медведев В.Л., Коган М.И., Михайлов И.В., Лепетунцов С.Н. Аутологичная плазма обогащенная тромбоцитами: что это и для чего? *Вестник урологии*. 2020;8(2):67-77. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77.
10. Аминова З.М., Емелин А.Л., Овечкина М.В., Калянова Е.В. *Применение богатой тромбоцитами плазмы в ортопедии Технология Plasmolifting™ Процедура Orthoplasma Методическое пособие для врачей*. Москва; 2012.
11. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(4):489-496. DOI: 10.1016/j.joms.2003.12.003.
12. Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop*. 2010;34(6):909-915. DOI: 10.1007/s00264-009-0845-7.
13. Maniscalco P, Gambera D, Lunati A, Vox G, Fossombroni V, Beretta R, Crainz E. The "Cascade" membrane: a new PRP device for tendon ruptures. Description and case report on rotator cuff tendon. *Acta Biomed*. 2008;79(3):223-6. PMID: 19260383.
14. Сычевский М.В. *Эффективность модифицированной повязки на основе коллагена типа I при лечении обширных ожоговых ран III A степени*: Дис. канд. мед. наук. Москва; 2010.
15. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2002;22(1):45-53. PMID: 11922217.
16. Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, Cho BC, Yang JD, Shin JH. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg*. 2013;40(5):530-5. DOI: 10.5999/aps.2013.40.5.530.
3. Jhang JF, Wu SY, Lin TY, Kuo HC. Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma are effective in the treatment of interstitial cystitis: a case control pilot study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019;11(2):O42-O47. DOI: 10.1111/luts.12212.
4. Epifanova M.V. *The use of autoplasm enriched with platelet growth factors in the treatment of erectile dysfunction*. Dissertation. Moscow; 2015. (In Russ.).
5. Pushkar D.Yu., Kamalov A.A., Al-Shukri S.Kh., Erkovich A.A., Kogan M.I., Pavlov V.N., Zhuravlev V.N., Bernikov A.N. Analysis of the results of an epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *Urologiya*. 2012;(6):5-9. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18225232.
6. Alyaev Yu.G., Grigoryan V.A., Chaly M.E. *Disorders of sexual and reproductive function in men*. Moscow: Litterra; 2006. (In Russ.).
7. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259-2272. DOI: 10.1177/0363546509349921.
8. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):910-3. PMID: 19032827.
9. Medvedev V.L., Kogan M.I., Mihailov I.V., Lepetunov S.N. Platelet-rich autologous plasma: what is it and for what? *Vestnik Urologii*. 2020;8(2):67-77. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77.
10. Aminova Z.M., Emelin A.L., Ovechkina M.V., Kalyanova E.V. *Application of platelet-rich plasma in orthopedics Plasmolifting technology, Orthoplasma procedure Methodical manual for doctors*. Moscow; 2012. (In Russ.).
11. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(4):489-496. DOI: 10.1016/j.joms.2003.12.003.
12. Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop*. 2010;34(6):909-915. DOI: 10.1007/s00264-009-0845-7.
13. Maniscalco P, Gambera D, Lunati A, Vox G, Fossombroni V, Beretta R, Crainz E. The "Cascade" membrane: a new PRP device for tendon ruptures. Description and case report on rotator cuff tendon. *Acta Biomed*. 2008;79(3):223-6. PMID: 19260383.
14. Sychevsky M.V. *The effectiveness of a modified type I collagen-based bandage in the treatment of extensive burn wounds of the III A degree*. [dissertation]. Moscow; 2010. (In Russ.).
15. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2002;22(1):45-53. PMID: 11922217.
16. Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, Cho BC, Yang JD, Shin JH. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg*. 2013;40(5):530-5. DOI: 10.5999/aps.2013.40.5.530.

17. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy*. 2010;26(2):269-278. DOI: 10.1016/j.arthro.2009.11.015.
18. Stellos K, Kopf S, Paul A, Marquardt JU, Gawaz M, Huard J, Langer HF. Platelets in regeneration. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(2):175-84. DOI: 10.1055/s-0030-1251502.
19. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638-646. DOI: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4.
20. Weiser L, Bhargava M, Attia E, Torzilli PA. Effect of serum and platelet-derived growth factor on chondrocytes grown in collagen gels. *Tissue Eng*. 1999;5(6):533-544. DOI: 10.1089/ten.1999.5.533
17. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy*. 2010;26(2):269-278. DOI: 10.1016/j.arthro.2009.11.015.
18. Stellos K, Kopf S, Paul A, Marquardt JU, Gawaz M, Huard J, Langer HF. Platelets in regeneration. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(2):175-84. DOI: 10.1055/s-0030-1251502.
19. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638-646. DOI: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4.
20. Weiser L, Bhargava M, Attia E, Torzilli PA. Effect of serum and platelet-derived growth factor on chondrocytes grown in collagen gels. *Tissue Eng*. 1999;5(6):533-544. DOI: 10.1089/ten.1999.5.533

Сведения об авторах

Рафи Гюлахмед оглы Хамедов — врач-уролог урологического отделения клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-1597-4196>
e-mail: khamedov89@gmail.com

Иван Александрович Горгоцкий — кандидат медицинских наук; врач-уролог урологического отделения клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-7860-0626>
e-mail: igorgotsky@gmail.com

Андрей Григорьевич Шкарупа — заведующий урологическим отделением клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-7243-4172>
e-mail: shag_doc@mail.ru

Дмитрий Дмитриевич Шкарупа — доктор медицинских наук; заместитель директора по организации медицинской помощи клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>
e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru

Нариман Казиханович Гаджиев — доктор медицинских наук; заместитель директора по медицинской части (урологии) клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>
e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

Information about the authors

Rafi G. Khamedov — M.D.; Urologist, Urology Division, St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1597-4196>
e-mail: khamedov89@gmail.com

Ivan A. Gorgotskiy — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Urology Division, St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7860-0626>
e-mail: igorgotsky@gmail.com

Andrey G. Shkarupa — M.D.; Head, Urology Division, St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7243-4172>
e-mail: shag_doc@mail.ru

Dmitry D. Shkarupa — M.D., Dr.Sc. (Med); Deputy CEO for Medical Care Organization, St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>
e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru

Nariman K. Gadjiev — M.D., Dr.Sc.(Med.); Deputy CEO for Medical (Urology), St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>
e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

УДК 612.616:616.9

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-128-134>



Новая коронавирусная инфекция 2019: возможно ли влияние на репродуктивное здоровье мужчин?

© Халид С. Ибишев, Ян О. Прокоп

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

Аннотация

Репродуктивное здоровье мужчин зависит от ряда факторов, которые можно разделить на две основные группы: к первой относятся генетические или наследственные (в частности, синдром Клайнфельтера и др.), ко второй — приобретенные, которые зависят от образа жизни человека (вредные привычки, характер питания, стресс, инфекционные различные заболевания органов мочеполовой системы и др.). Наличие инфекционно-воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы приводит к нарушениям репродуктивной и эндокринной функции, значительно снижая репродуктивный потенциал. В последние три года во всем мире, в том числе и в России, растёт количество людей, заболевших новой вирусной инфекцией (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, который вызывает дисфункцию и оказывает негативное действие на многие органы и системы организма. Обзор публикаций посвящён изучению влияния SARS-CoV-2 на репродуктивное здоровье мужчин. Поиск проведён с использованием баз данных Medline, PubMed, EMBASE.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье; infertility; коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; андрогены; тестостерон; обзор

Аббревиатуры: коронавирусная инфекция (COVID-19); коронавирус (SARS-CoV-2); полимеразная цепная реакция (ПЦР); ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое заявление. Исследование выполнено в рамках диссертационной работы, одобренной Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №1/22 от 13 января 2022 года).

Вклад авторов: Х.С. Ибишев — концепция исследования, критический обзор, научное редактирование; Я.О. Прокоп — обзор литературы, систематизация данных; написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Халид Сулейманович Ибишев; e-mail: ibishev22@mail.ru

Поступила в редакцию: 17.12.2021. **Принята к публикации:** 08.02.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Ибишев Х.С., Прокоп Я.О. Новая коронавирусная инфекция: возможно ли влияние на репродуктивное здоровье мужчин? *Вестник урологии*. 2022;10(1):128-134. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-128-134.

New coronavirus disease 2019 (COVID-19): Is there an impact on male reproductive health?

© Khalid S. Ibishev, Jan O. Prokop

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

Abstract

The male reproductive health depends on several factors that can be divided into two main groups: the first group, genetic or hereditary (in particular, Klinefelter syndrome, etc.), the second acquired factors that depend on the person's lifestyle (bad habits, diet), stress, infectious diseases of the genitourinary system, etc. The presence of infectious and inflammatory diseases of the male reproductive system leads to impaired reproductive and endocrine function, significantly reducing the reproductive potential. In the last three years of our time around the world, including Russia, the number of people who have become ill with a new viral infection (COVID-19) caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), which causes dysfunction and has a negative effect on many organs and organs, body systems. The overview of recent publications is devoted to the study of the effect of SARS-CoV-2 on the reproductive health of men. The search was performed using the Medline, PubMed, and EMBASE databases.

Keywords: reproductive health; infertility; coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; androgens; testosterone; overview

Abbreviations: coronavirus infection (COVID-19); coronavirus (SARS-CoV-2); polymerase chain reaction (PCR); angiotensin converting enzyme (ACE)

Financing. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Ethical statement. The study was performed as part of a thesis approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (protocol No. 1/22 signed 13 January 2022).

Authors' contribution: Kh.S. Ibishev — study concept, critical review, scientific editing; supervision; Ya.O. Prokop — literature review, data acquisition; drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Khalid Suleimanovich Ibishev; e-mail: ibishev22@mail.ru

Received: 12/17/2021. **Accepted:** 02/08/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Ibishev Kh.S., Prokop Ya.O. New coronavirus disease (COVID-19): Is there an impact on male reproductive health? *Vestn.Urol.* 2022;10(1):128-134. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-128-134.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), из всех физиологических систем организма в плане развития адаптивных реакций наиболее важна и наименее исследована репродуктивная система мужчин. На репродуктивный потенциал влияет общее состояние здоровья человека. Кроме того, помимо объективных факторов, таких как возрастные изменения, есть и ряд серьёзных факторов, влияющих на продуктивный потенциал [1, 2, 3]. Ожирение, диабет, последствия воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы и заболеваний, передающихся половым путём, — все это приводит к снижению репродуктивных возможностей [4, 5, 6, 7].

В настоящее время, учёные осторожны с выводами о влиянии COVID-19 на репродуктивное здоровье человека. Именно поэтому научное сообщество активно изучает возможное влияние SARS-CoV-2, на репродуктивное здоровье для того, чтобы знать о возможных последствиях заблаговременно и сделать последующую терапию и реабилитацию максимально эффективными [8].

Цель обзора: провести анализ литературы, изучающей влияние SARS-CoV-2 на репродуктивный потенциал мужчин.

Электронный поиск литературы был проведён с использованием базы данных Medline, PubMed, EMBASE для того, чтобы выделить соответствующие исследования, проведённые в 2020 – 2021 годах, которые имеют отношение к анализу влияния SARS-CoV-2 на репродуктивное здоровье мужчин. В настоящий обзор вошло 9 источников. Отбор литературы осуществлялся по критериям практической значимости, а также импакт-фактору журнала, в котором была опубликована статья.

Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, Cao Q, Ma L, He J, Li XF, Li X, Zhou JJ, Fan J, Luo DJ, Chang XN, Arkun K, Zhou M, Nie X. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus.* 2020;15;6(5):1124-1129. [9].

Авторами, по результатам патологоанатомического исследования тестикул, была доказана гибель клеток Лейдига и Сертоли у больных с летальным исходом, перенёсших SARS-CoV-2. При микроскопии в клетках Сертоли было выявлено набухание, вакуолизация и разрежение цитоплазмы, отслоение от базальных мембран канальцев, а также потерю и расслоение внутриканальцевой клеточной массы. Два, пять и четыре из 11 случаев показали соответственно лёгкое, среднее и тяжёлое повреждение клеток Сертоли. Также уменьшилось среднее количество клеток Лейдига по сравнению с контрольной группой примерно в 2,5 раза (2,2 против 7,8, $p < 0,001$). В интерстиции отмечались отёк и лёгкие воспалительные инфильтраты, состоящие из Т-лимфоцитов и гистиоцитов. Трансмиссионная электронная микроскопия не выявила вирусные частицы в трёх случаях. ПЦР в реальном времени обнаружила вирус в одном из 12 случаев.

В результате проведённого исследования был сделан вывод: яички пациентов с COVID-19 показали значительное повреждение семенных канальцев, уменьшение количества клеток Лейдига и лимфоцитарную инфильтрацию. В большинстве (90%) случаев исследователи не обнаружили признаков вируса SARS-CoV-2 в яичках с помощью ПЦР, в одном случае вирус был обнаружен с помощью электронной микроскопии. Эти результаты могут служить руководством по донорству спермы и информированию пациентов о стратеги-

ях лечения, направленных на снижение риска повреждения яичек во время течения заболевания COVID-19.

Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, van der Voort PH, Mulder DJ, van Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020;251(3):228-248. [10].

Коллеги из Нидерландов подтвердили, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2) является ключевым рецептором для воздействия SARS-CoV-2. В физиологии человека АПФ-2 является основным контррегулирующим ферментом по отношению к АПФ за счёт распада ангиотензина II, играющего главную роль в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Выводы исследования объясняет механизм воздействия SARS-CoV-2 на организм человека: связываясь с рецептором АПФ-2, вирус проникает в клетку, начинает процесс репликации, что приводит к разрушению поражённой клетки. Ангиотензин II в избыточном количестве запускает механизм вазоконстрикции и усиливает воспалительную реакцию. Данное состояние может привести к нарушению многих органов систем, в том числе и репродуктивную.

Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, Hua J. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(16):9472-9477. [11].

Анализ, проведённый группой китайских учёных в июне 2020 года, позволил предположить, что клетки Сертоли, обладающие рецепторами к АПФ-2 активно реагируют на стресс, связанный с заражением SARS-CoV-2. Положительный уровень АПФ-2 в семенниках бесплодных мужчин был выше, чем обычно, что указывает на то, что SARS-CoV-2 может вызывать репродуктивные расстройства через путь, активируемый АПФ-2, и мужчины с репродуктивными расстройствами могут легко заразиться SARS-CoV-2. Уровень экспрессии АПФ-2 связан с возрастом, и пациенты среднего возраста имеют более высокий процент поражения, чем тестикулярные клетки молодых мужчин. Это исследование обеспечивает био-

логическую основу потенциального пути заражения SARS-CoV-2 и может позволить разобраться в причинах репродуктивных расстройств, вызванные COVID-19.

Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, Yuan P, Yang M, Kong S, Yan L, Qiao J. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(7):1006-1015. [12].

В июле 2020 года китайские коллеги в подтверждение предыдущей статьи доктора Qiaoyan Shen установили, что клетки, экспрессирующие АПФ-2, есть и в мужской репродуктивной системе. Обнаружено, что АПФ-2-положительные клетки имеют высокую экспрессию стрессовых реакций и генов, связанных с активацией иммунной системы. Клетки, экспрессирующие АПФ-2, существуют почти во всех типах клеток семенников, а клетки Сертоли имеют самый высокий уровень экспрессии и соотношение положительных клеток. В работе также отмечено, что с возрастом экспрессия клеток у пациентов снижается. Данная работа позволяет оценить риск для репродуктивной системы у мужчин в зависимости от их возраста.

Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci.* 2020;28(1):23-26. [13].

Учёные из Индии опубликовали статью, в которой был приведён важный тезис о том, что мужчины репродуктивного возраста за счёт большего количества активных клеток Лейдига и Сертоли после перенесённого COVID-19 имеют риск возникновения проблем с репродуктивным здоровьем. Также результаты данного исследования помогают предположить, что за счёт системной воспалительной реакции в остром периоде заболевания подавляется цепь гипоталамус-гипофиз-яички, что приводит к снижению уровня тестостерона и теоретически может влиять на тяжесть заболевания. SARS-CoV-2 действует через несколько возможных механизмов, которые могут привести к нарушению репродуктивных функций мужчин. Предполагается, что этот вирус активирует чувствительные к окислителям пути через воспалительные реак-

ции, тем самым вызывая окислительный стресс (ОС), который представляет собой общий патологический механизм нарушения физиологических функций через окислительное повреждение тканей хозяина. При возникновении заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV избыточное производство активных форм кислорода (ROS) может запускать главным образом ядерный фактор, усиливающий каппа-лёгкую цепь, активированных В-клеток (NF-κB) — толл-подобных рецепторов (в основном TLR-4) путей. Это дополнительно стимулирует высвобождение цитокинов, вызывая усиление воспалительных реакций, проводящих к повреждению клеток сперматогенеза.

Erbay G, Sanli A, Turel H, Yavuz U, Erdogan A, Karabakan M, Yaris M, Gultekin MH. Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: a multicenter study of 69 cases. *Andrology*. 2021;9(4):1060-1065. [14].

Турецкое исследование, проведённое с апреля по октябрь 2020 года, подтвердило наличие нарушений в спермограмме у пациентов, перенёвших COVID-19. Исследование включало 69 пациентов в возрасте 20 – 45 лет, которые поступили в турецкие больницы с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 на основе образцов мазка из носоглотки или ротоглотки. Пациенты излечились от COVID-19. Все эти больные сдавали спермограмму до начала заболевания в течение предшествующего года. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от того, были их симптомы COVID-19 лёгкими или средними, и того, получали ли они домашнее лечение или же нуждались в госпитализации для кислородной терапии. Образцы спермы, взятые до и после COVID-19, сравнивались внутри и между группами с точки зрения параметров спермы. В результате исследования установлено, что у всех исследуемых пациентов независимо от тяжести перенесённого заболевания отмечалось статистически значимое снижение параметров спермограммы.

Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics, and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292. [15].

Исследование, опубликованное доктором Ли и его коллегами, позволяет предположить, что вирус в некоторых случаях

может быть обнаружен и в семенной жидкости. Среди 50 исследуемых пациентов 12 не смогли предоставить образец спермы из-за эректильной дисфункции, нахождения в коматозном состоянии или смерти до набора; таким образом, в общей сложности 38 пациентов были включены для тестирования спермы. Из этих 38 участников, которые предоставили образец спермы, 23 участника (60,5%) выздоровели, а 15 участников (39,5%) находились в острой стадии инфекции во время забора материала. Результаты тестирования спермы показали, что у 6 пациентов (15,8%) имелись положительные результаты на SARS-CoV-2, в том числе 4 из 15 пациентов (26,7%), которые находились в острой стадии инфекции, и 2 из 23 пациентов (8,7%), которые выздоравливали. Вирус был обнаружен путём ПЦР в реальном времени. Существенной корреляции между возрастом, историей болезни, наличием заболеваний урогенитального тракта, количеством дней госпитализации и дней после выздоровления китайские учёные не обнаружили. Если бы в будущих исследованиях можно было доказать, что SARS-CoV-2 способен передаваться половым путём, то передача половым путём могла бы стать важной частью профилактики распространения заболевания, особенно учитывая тот факт, что SARS-CoV-2 был обнаружен в сперме у выздоравливающих пациентов.

La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(5):903-906. [16].

Как и в случае с предыдущей эпидемией начала 2006 года, вызванной вирусом SARS, случаи эпидидимита встречаются и у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Эпидидимит, как воспалительное заболевание, отрицательно влияет на функцию сперматогенеза. Итальянские коллеги описывают один из случаев эпидидимита у пациента с подтверждённым ПЦР COVID-19.

В середине апреля 2020 года мужчина (43 года, диабет 1 типа) явился в отделение неотложной помощи университетской больницы авторов с низкой температурой и сильной двусторонней болью в яичках, которая началась тремя днями ранее. При поступлении в отделение неотложной по-

мощи не было обнаружено никаких признаков паховой грыжи или инфекции мочевыводящих путей. Двенадцать часов спустя из-за начала одышки пациент вернулся в отделение неотложной помощи, снова жалуюсь на неконтролируемую боль в яичках, преобладающую с левой стороны. Рентген грудной клетки показал многократное утолщение, сопутствующее двусторонним уплотнениям. Мазок из орофарингеальной части дал положительный результат на SARS-CoV-2, поэтому пациент был переведён в инфекционное отделение с диагнозом коронавирусной болезни (COVID-19), пневмонией, с болью в мошонке.

По результатам КТ была выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония. В связи с выраженной болью в тестикулах пациенту было выполнено УЗИ мошонки, по результатам которого выявлен отёк и усиление кровотока в придатке левого яичка. При поступлении в инфекционное отделение обследование яичек, проведённое урологом, показало отсутствие покраснения и пальпируемой припухлости, но больной отмечал наличие болей в мошонке и паховых лимфатических узлах. Проведённое микробиологическое исследования мочи не показало какой-либо бактериальной инфекции.

Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, Pecoraro A, Manera A, Nicoletti R, Liaci A, Bisegna C, Gemma L, Giancane S, Pollini S, Antonelli A, Lagi F, Marchiani S, Dabizzi S, Degl'Innocenti S, Annunziato F, Maggi M, Vignozzi L, Bartoloni A, Rossolini GM, Serni S. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1520-1529. [17].

Системный воспалительный процесс, который запускает вирус SARS-CoV-2, сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к разрушению тканей и органов. В исследовании обнаружено, что у 11 мужчин из 43 с нарушением спермы восемь были с азооспермией и трое — с олигоспермией. У 33 пациентов (76,7%) выявлен патологический уровень ИЛ-8 в семенной жидкости. Олигокриптоазооспермия была значимо связана с тяжестью COVID-19. Как известно, ИЛ-8 является мощным хемотаксическим и активирующим фактором для нейтрофи-

лов. В случае активации нейтрофильного звена иммунитета в ответ на системную инвазию вируса SARS-CoV-2, возможно повреждение тестикул.

В настоящее время пандемия SARS-CoV-2 является серьёзным вызовом для мировой системы здравоохранения. Более, чем через год после регистрации первых случаев заболевания она остаётся одной из самых серьёзных в мире проблем, так как патогенные воздействия вируса вызывают широкий круг негативных последствий во многих органах и системах организма, оказывая влияние в том числе и на репродуктивный потенциал мужчин. Изученные данные литературного обзора доказывают причастность SARS-CoV-2 к генезу многих нарушений репродуктивной системы у мужчин.

Перенесённая коронавирусная инфекция, оказывает длительное стойкое (в ряде случаев — и прогрессирующее) негативное влияние и на уровень общего тестостерона в сыворотке крови, и на показатели гемодинамики тестикул, а также негативно влияет на параметры эякулята, что диктует необходимость долгосрочного мониторинга пациентов после выздоровления. SARS-CoV-2, несомненно, оказывает влияние на различные аспекты репродуктивной системы, что требует дальнейших исследований и поиска возможных способов профилактики и лечения осложнений [18].

Обзор подтвердил имеющуюся необходимость в детальном изучении механизмов воздействия SARS-CoV-2 на репродуктивный потенциал мужчин. Кроме того, сделан акцент на тех направлениях, на которых стоит основывать дальнейшие исследования по изучению данной проблемы. Сама тяжесть заболевания, мультиорганные нарушения характерные для COVID-19, его тропность к рецепторам АПФ-2, возникающая из-за этого эндотелиальная дисфункция и следующий за этим оксидативный стресс вызывают опасение за здоровье пациентов, перенёвших это инфекционное заболевание. Каскад иммунных реакций, возникающих после заражения новым коронавирусом с последующим высвобождением большого количества провоспалительных интерлейкинов, согласно научным данным, оказывает влияние в том числе и на репродуктивные органы у мужчин. Поэтому данная проблема нуждается в дальнейшем, более детальном изучении.

Литература

References

- Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tourayne H. members of the EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Male infertility Guidelines Panel. *EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Male infertility*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. The Netherlands: Arnhem; 2018.
- Хрипун И.А., Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Султанмуродова А.С., Воробьев С.В., Коган М.И. Эндотелиальная дисфункция у мужчин: взгляд клинициста. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(5):169-178. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-5-169-178
- Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Пузырева В.П., Коган М.И., Ибишев Х.С., Черный А.А., Белоусов И.И. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(6):1227-1233. eLIBRARY ID: 22633982
- Ибишев Х.С., Магомедов Г.А., Рябенченко Н.Н. Причастность папилломавирусной инфекции к нарушению мужской фертильности. *Вопросы урологии и андрологии*. 2018;6(3):22-27. DOI: 10.20953/2307-6631-2018-3-22-27
- Ибишев Х.С., Рябенченко Н.Н., Магомедов Г.А. Идиопатическое мужское бесплодие и папилломавирусная инфекция. *Вестник урологии*. 2019;7(2):51-58. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-51-58
- Коган М.И., Ибишев Х.С. Вторичный гипогонадизм у больных с повреждением мочеиспускательного канала. *Consilium medicum*. 2007;9(4):50-54. eLIBRARY ID: 20312904
- Коган М.И., Ибишев Х.С. Восстановление либидо у пациентов со стриктурами уретры. *Эффективная фармакотерапия*. 2008;(18):10-13. eLIBRARY ID: 22778530
- Ибишев Х.С., Атаджанова А.Т., Мамедов Э.А., Васильев О.Н. Место коронавирусной инфекции в развитии поражений репродуктивных органов и нижних мочевых путей. *Вестник урологии*. 2021;9(2):125-131. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-125-131
- Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, Cao Q, Ma L, He J, Li XF, Zhou JJ, Fan J, Luo DJ, Chang XN, Arkun K, Zhou M, Nie X. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124-1129. DOI: 10.1016/j.euf.2020.05.009
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, van der Voort PH, Mulder DJ, van Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-248. DOI: 10.1002/path.5471
- Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, Hua J. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(16):9472-9477. DOI: 10.1111/jcmm.15541
- Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, Yuan P, Yang M, Kong S, Yan L, Qiao J. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci*. 2020;63(7):1006-1015. DOI: 10.1007/s11427-020-1705-0
- Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tourayne H. members of the EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Male infertility Guidelines Panel. *EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Male infertility*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. The Netherlands: Arnhem; 2018.
- Khripun I.A., Gtisova Z.R., Ibishev H.S., Sultanmuradova A.S., Vorobiev S.V., Kogan M.I. Endothelial dysfunction in men - a clinical view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(5):169-178. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2014-5-169-178
- Gusova Z.R., Vorobiev S.V., Khripun I.A., Dzantieva E.O., Puzyreva V.P., Kogan M.I., Ibishev K.S., Chernyy A.A., Belousov I.I. Role of cytokines in the pathogenesis of metabolic disorders and androgen deficiency in men with obesity and metabolic syndrome. *Fundamental research*. 2014;10(6):1227-1233. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22633982
- Ibishev Kh.S., Magomedov G.A., Ryabenchenko N.N. Role of human papillomavirus infection in male infertility. *Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology)*. 2018;6(3):22-27. (In Russ.). DOI: 10.20953/2307-6631-2018-3-22-27
- Ibishev K.S., Riabenchenko N.N., Magomedov G.A. Idiopathic male infertility and human papillomavirus infection. *Vestnik Urologii*. 2019;7(2):51-58. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-51-58
- Kogan M.I., Ibishev Kh.S. Secondary hypogonadism in patients with damage to the urinary tract. *Consilium medicum*. 2007;9(4):50-54. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20312904
- Kogan M.I. Ibishev Kh.S. Restoration of libido in patients with urethral strictures. *Effective Pharmacotherapy*. 2008;(18):10-13. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22778530
- Ibishev K.S., Atadzhanova A.T., Mamedov E.A., Vasilyev O.N. The significance of coronavirus infection in the development of reproductive and lower urinary tract lesions. *Vestnik Urologii*. 2021;9(2):125-131. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-125-131
- Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, Cao Q, Ma L, He J, Li XF, Zhou JJ, Fan J, Luo DJ, Chang XN, Arkun K, Zhou M, Nie X. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124-1129. DOI: 10.1016/j.euf.2020.05.009
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, van der Voort PH, Mulder DJ, van Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-248. DOI: 10.1002/path.5471
- Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, Hua J. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(16):9472-9477. DOI: 10.1111/jcmm.15541
- Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, Yuan P, Yang M, Kong S, Yan L, Qiao J. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci*. 2020;63(7):1006-1015. DOI: 10.1007/s11427-020-1705-0

13. Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reprod Sci.* 2021;28(1):23-26. DOI: 10.1007/s43032-020-00261-z
14. Erbay G, Sanli A, Turel H, Yavuz U, Erdogan A, Karabakan M, Yaris M, Gultekin MH. Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: A multicenter study of 69 cases. *Andrology.* 2021;9(4):1060-1065. DOI: 10.1111/andr.13019
15. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e208292. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2010845. PMID: 32379329; PMCID: PMC7206502
16. La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(5):903-906. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.07.017
17. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, Pecoraro A, Manera A, Nicoletti R, Liaci A, Bisegna C, Gemma L, Giancane S, Pollini S, Antonelli A, Lagi F, Marchiani S, Dabizzi S, Degl'Innocenti S, Annunziato F, Maggi M, Vignozzi L, Bartoloni A, Rossolini GM, Serni S. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1520-1529. DOI: 10.1093/humrep/deab026
18. Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Гусова З.Р., Паленный А.И., Прокоп Я.О. Показатели тестостерона в сыворотке крови и гемодинамики тестикул до и после инфицирования SARS-COV-2 (пилотное исследование). *Урология.* 2021;5:5-9. DOI: 10.18565/urology.2021.5.5-9
- Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reprod Sci.* 2021;28(1):23-26. DOI: 10.1007/s43032-020-00261-z
- Erbay G, Sanli A, Turel H, Yavuz U, Erdogan A, Karabakan M, Yaris M, Gultekin MH. Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: A multicenter study of 69 cases. *Andrology.* 2021;9(4):1060-1065. DOI: 10.1111/andr.13019
- Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e208292. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2010845. PMID: 32379329; PMCID: PMC7206502
- La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(5):903-906. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.07.017
- Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, Pecoraro A, Manera A, Nicoletti R, Liaci A, Bisegna C, Gemma L, Giancane S, Pollini S, Antonelli A, Lagi F, Marchiani S, Dabizzi S, Degl'Innocenti S, Annunziato F, Maggi M, Vignozzi L, Bartoloni A, Rossolini GM, Serni S. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1520-1529. DOI: 10.1093/humrep/deab026
- Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Гусова З.Р., Паленный А.И., Прокоп Я.О. Показатели тестостерона в сыворотке крови и гемодинамики тестикул до и после инфицирования SARS-COV-2 (пилотное исследование). *Урология.* 2021;5:5-9. DOI: 10.18565/urology.2021.5.5-9

Сведения об авторах

Халид Сулейманович Ибишев — 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
<http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>
e-mail: ibishev22@mail.ru

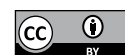
Ян Олегович Прокоп — аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
<http://orcid.org/0000-0001-5340-9406>
e-mail: Unprocop@mail.ru

Information about the authors

Khalid S. Ibishev — M.D., Dr.Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russia
<http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>
e-mail: ibishev22@mail.ru

Jan O. Prokop — M.D, Urologist; Postgraduate student; Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russia
<http://orcid.org/0000-0001-5340-9406>
e-mail: Unprocop@mail.ru

УДК 616.697
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-135-146>



Мужская фертильность: обзор публикаций октября – декабря 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. В результате сформирован список из 10 работ, вышедших в IV квартале (октябрь – декабрь) 2021 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: генетические причины мужского бесплодия, эффективность антиоксидантов у бесплодных мужчин, использование тестикулярных сперматозоидов при интрацитоплазматической инъекции, влияние ДНК-фрагментации сперматозоидов на результаты вспомогательных репродуктивных технологий, связь мужской фертильности с физической активностью, потреблением подслащённых напитков и приёмом витамина D, а также прогностическое значение уровня антимюллерова гормона крови перед биопсией яичка.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии; ДНК-фрагментация; сперматозоиды; интрацитоплазматическая инъекция; микрохирургическая тестикулярная экстракция сперматозоидов; мужское бесплодие; необструктивная азооспермия

Аббревиатуры: антимюллеров гормона (АМГ); вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ); интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ); микрохирургическая тестикулярная экстракция сперматозоидов (Microsurgical Testicular Sperm Extraction — микро-TESE); фолликулостимулирующий гормон (ФСГ); экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Сергеевич Рогозин; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Поступила в редакцию: 17.02.2022. **Принята к публикации:** 09.03.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор публикаций октября – декабря 2021 года. *Вестник урологии*. 2022;10(1):135-146. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-135-146.

Male fertility: summary overview of the publications October – December 2021

© Dmitriy S. Rogozin

South Ural State Medical University
Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, 64 Vorovskogo St.

Abstract

The article presents an overview of the most significant publications on the topic of male infertility. The main selection criteria were 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. As a result, a list of 10 articles published in the IV quarter (October — December) of 2021 was compiled. The review includes articles on the following topics: genetic causes of male infertility, the effectiveness of antioxidants, the use of testicular spermatozoa in Intra Cytoplasmic Sperm Injection, the impact of DNA fragmentation of spermatozoa on the results of assisted reproductive technology, the relationship of male fertility with physical activity, the consumption of sweetened beverages and vitamin D intake, as well as the prognostic value of blood anti-Mullerian hormone levels before testicular biopsy.

Keywords: assisted reproductive technologies; DNA fragmentation; spermatozoa; intracytoplasmic injection; microsurgical testicular sperm extraction; male infertility; non-obstructive azoospermia

Abbreviations: anti-Mullerian hormone (AMH); assisted reproductive technologies (ART); intracytoplasmic sperm injection (ICSI); microsurgical testicular sperm extraction (Microsurgical Testicular Sperm Extraction — micro-TESE); follicle-stimulating hormone (FSH); in vitro fertilization (IVF)

Financing. The study did not have sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

✉ **Corresponding author:** Dmitry Sergeevich Rogozin; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Received: 02/17/2022. **Accepted:** 03/09/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Rogozin D.S. Male fertility: summary overview of the publications October – December 2021. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):135-146. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-135-146.

В данной статье мы представляем обзор наиболее актуальных и значимых публикаций, посвящённых вопросу мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи для текущей работы врача (по 5-бальной шкале), а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших в IV квартале (октябрь – декабрь) 2021 года.

10. Anti-Mullerian hormone level as a predictor of sperm retrieval with microdissection testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia. Aboukhshaba A, Punjani N, Doukakis S, Schlegel PN. *Andrologia*. 2021;53(11):e14220.

Актуальность рассматриваемой проблемы: Микро-TESE — операция выбора при необструктивной азооспермии, позволяющая получить сперматозоиды и выполнить ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов) даже при самых тяжёлых нарушениях сперматогенеза. Тем не менее, средняя эффективность микро-TESE, по данным большинства исследований, не превышает 40 – 50%. При этом у нас нет надёжных способов прогнозировать, обнаружим мы сперматозоиды или нет. Существующие критерии (уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина-В, тестостерона) позволяют оценить вероятность, но уверенно опираться на них в принятии решений нельзя [1]. Расширение перечня маркеров для прогноза успеха / неудачи микро-TESE позволило бы нам чаще избегать ненужных инвазивных вмешательств, более уверенно планировать сроки и виды процедур вспомогательных репродуктив-

ных технологий (ВРТ). Один из возможных (пусть и не очевидных) маркёров такого прогноза — уровень антимюллерова гормона (АМГ). АМГ — это гликопротеин, синтезируемый клетками Sertoli под действием ФСГ. В случае мужчин он необходим для нормального созревания плода, затем — полового созревания ребёнка, утрачивая своё основное физиологическое значение после пубертата. Однако какое-то его количество остаётся циркулировать в плазме крови и может являться показателем количества и сохранности функции сперматогенного эпителия. Как видно из описания, суть и значение данного показателя довольно близки к сути уровня ингибина-В, а значит необходимо оценить его клиническое значение для прогнозирования успеха биопсии яичка.

Результаты. В данной работе [2] американские авторы изучили уровень АМГ у 46 пациентов, проходивших процедуру микро-TESE. Авторы вычислили множество показателей, однако ключевой, по нашему мнению, — это сравнение уровня АМГ в зависимости от обнаружения сперматозоидов. При обнаружении сперматозоидов уровень АМГ составил 5,9 нг/мл, а при их отсутствии — 3,5 нг/мл, что не стало статистически значимым отличием ($p = 0,22$). Что наиболее интересно, так это анализ ROC-кривых, который позволяет определить оптимальные диагностические значения АМГ для прогнозирования обнаружения сперматозоидов (cut-off точки), а также оценить чувствительность и специфичность такой диагностики. Оптимальным значением АМГ для прогноза был показатель 1,43 нг/мл с чувствительностью 0,75 и специфичностью 0,38. При этом показатель AUC (площадь под кривой) составил 0,53.

Анализ. Самый простой для понимания показатель — прямое сравнение групп по уровню АМГ — не показал значимого отличия. Однако интересно понять, насколько можно доверять измеренной отсечке уровня АМГ в 1,43 нг/мл. Чувствительность 0,75 и специфичность 0,38 фактически означает, что в 75% случаев, если уровень АМГ выше 1,43 нг/мл, мы обнаружим сперматозоиды в 75% случаев, однако уровень АМГ ниже отсечки позволит предсказать неудачу биопсии только в 38% случаев. «Площадь под кривой» составила 0,53. Если не вдаваться в статистические подробности, это фактически означает, что метод непригоден для прогнозирования результатов биопсии яичка, так как его прогностическая ценность чуть выше простого подброса монетки в воздух.

Вывод для клинической работы. Не следует использовать уровень АМГ в крови для прогнозирования результатов биопсии яичка.

9. Male vitamin D status and male factor infertility. Banks N, Sun F, Krawetz SA, Coward RM, Masson P, Smith JF, Trussell JC, Santoro N, Zhang H, Steiner AZ. *Fertility & Sterility*. 2021;116(4):973-979.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Несмотря на большое количество работ, показавших неэффективность приёма витамина D (даже в случае коррекции его дефицита) у бесплодных мужчин, большое количество практикующих врачей продолжают назначать препараты витамина D, опираясь на популярные ранее гипотезы о роли данного гормона в физиологии сперматозоидов. Ответом на этот запрос становятся всё новые качественные исследования, изучающие клиническую эффективность препарата у мужчин с бесплодием.

Результаты. Американские авторы провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у 146 бесплодных мужчин [3]. Основная группа в течение 6 месяцев получала 2000 МЕ витамина D в день, контрольная получала плацебо. Показатели спермограммы через 3 месяца лечения не отличались между группами и не зависели от уровня витамина D в крови. Вероятность наступления беременности также не повышалась и не зависела от уровня витамина D. Однако

низкий уровень витамина D в крови у мужчины (менее 20 нг/мл) был ассоциирован с более высокой частотой невынашивания беременности ($p = 0,009$).

Анализ. Никто не отрицает важную роль витамина D в регуляции обмена кальция, что важно не только для костной и почечной ткани, но и для всех без исключения клеток и тканей организма. Подтверждённый дефицит витамина D безусловно должен быть компенсирован приёмом соответствующих препаратов. Однако зачастую мы наблюдаем назначение витамина D пациентам без дефицита, его длительный приём в больших дозах, повышение его концентрации в крови до супрафизиологических значений, что нецелесообразно и не обосновано никакой доказательной базой.

Вывод для клинической работы. Следует проводить коррекцию дефицита (концентрация в крови менее 20 нг/мл) витамина D у бесплодных мужчин, что снижает вероятность невынашивания беременности.

8. Effectiveness of exercise training on male factor infertility: a systematic review and network meta-analysis. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrizi M. *Sports Health*. 2021;19417381211055399.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Известно, что физические нагрузки оказывают позитивное влияние, как на соматическое здоровье мужчины в целом, так и на его репродуктивное здоровье. Однако не до конца ясно, насколько это влияние выражено, какой объём физических нагрузок оптимален, а также то, какие варианты тренировок оптимальны для мужской фертильности. Действует ли здесь принцип «Чем больше активности, тем лучше» или существует оптимальный уровень нагрузок?

Результаты. Как выяснилось, данный вопрос оказался уже достаточно неплохо изучен. Авторы обсуждаемого систематического обзора и метаанализа [4] обнаружили 336 исследований, из числа которых 7 рандомизированных исследований были высокого качества и подошли критериям включения в метаанализ. Основным численным результатом метаанализа — показатель «относительного риска» (OR, relative risk), который отражает вероятность того, что данное вмешательство принесёт значимую пользу по сравнению с контрольной

группой. В результате установлено, что наибольшую пользу для вероятности наступления беременности несёт комбинация аэробных тренировок с «тренировками на сопротивление» (resistive training). Данный вариант обозначался аббревиатурой CET и показатель ОР составил максимальные 27,8. «Продолжающиеся тренировки умеренной интенсивности» (MIST) показали сопоставимый ОР в размере 26,7, «тренировки на сопротивление» без аэробных нагрузок (RT) — 12,5, «продолжающиеся тренировки высокой интенсивности» (HIST) — 5,6, а наименьшую пользу принесли популярные комплексы «высокоинтенсивных интервальных тренировок» (HIIT), где ОР составил 4,6. Для вероятности живорождения иерархия была иной; максимальную пользу приносили MIST (ОР = 10,1), далее следовали RT (ОР = 4,9), HIIT (ОР = 4,4), CET (ОР = 2,2) и HIST (ОР = 1,6). Условный рейтинг тренировочных программ в отношении улучшения показателей спермограммы имел вид CET > MIST > HIST > RT > HIIT, в отношении показателей окислительного стресса — CET > MIST > HIIT > HIST > RT, в отношении маркеров воспаления в сперме — CET > MIST > HIIT > RT > HIST.

Анализ. В отношении большинства параметров оптимальным видится вариант комбинации аэробных тренировок с «тренировками на сопротивление» (CET). Хотя самый главный клинический показатель — живорождение — наиболее выражено повышался на фоне MIST, следует понимать, что вероятность живорождения организационно труднее всего изучать (по сравнению с лабораторными показателями и даже с вероятностью наступления беременности), таких работ очень мало, заметная часть пациентов оказывается недоступна опросу в намеченных контрольных точках, поэтому статистический «вес» данных о живорождении в данном случае невелик.

Вывод для клинической работы. Для улучшения показателей фертильности следует рекомендовать комбинацию аэробных тренировок с «тренировками на сопротивление».

7. Association between intake of soft drinks and testicular function in young men. Nassan FL, Priskorn L, Salas-Huetos A, Halldorsson TI, Jensen TK, Jørgensen N, Chavarro JE. Human Reproduction. 2021;36(12):3036-3048.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Практически каждый андролог, помимо лечебных мероприятий, даёт свои пациентам с бесплодием рекомендации по питанию и здоровому образу жизни. Опыт показывает, что такие списки рекомендаций существенно варьируются по своему составу и отдельные позиции в них далеко не всегда имеют под собой хоть какую-то доказательную базу. Поэтому актуальны и ценны работы, которые объективно оценивают значение разных модифицируемых факторов (диеты или образа жизни) на мужскую фертильность. Один из таких факторов — уровень потребления подслащённых напитков, под которыми понимают любые сладкие газированные напитки (кола и другие), подслащённые соки, энергетики и так далее.

Результаты. В данной работе [5] междunarодный коллектив авторов изучил связь показателей спермограммы 2 935 молодых (в среднем 19 лет) здоровых мужчин (а также соотношения ингибин-В / ФСГ в сыворотке крови) с уровнем потребления искусственно подслащённых напитков. Уровень потребления оценивали по данным опросников. Было установлено, что у мужчин, потреблявших большое количество подслащённых напитков (в среднем 220 мл в день), концентрация сперматозоидов была в среднем на 13,2 млн/мл ниже, чем у тех, кто не потребляет данные напитки. Кроме того, у них в среднем было на 28 млн ниже общее число сперматозоидов, на 12 пг/мл ниже уровень ингибина-В и на 9 ниже соотношение ингибин-В / ФСГ. При этом данные эффекты были дозозависимы — каждая порция напитка (200 мл) в день в среднем снижала концентрацию сперматозоидов на 3,4 млн/мл, а ингибин-В — на 7 пг/мл.

Анализ. Несмотря на то, что интуитивно большинство врачей осознают вред от избыточного потребления изученных напитков, объективных данных относительно реального их влияния на функцию яичек не было. Данное исследование является крупнейшим подобного рода, хотя авторы отмечают и ограничения работы. К ним относятся поперечный дизайн (работа отражает срез на один конкретный момент, доказательнее было бы отметить динамику показателей на фоне приёма напитков по сравнению с группой сравнения), субъек-

тивный характер анкет, а также тот факт, что потребление, например энергетиков может быть ассоциировано с другими факторами образа жизни и питания, а не быть изначальной причиной нарушений сперматогенеза.

Вывод для клинической работы. Следует рекомендовать пациентам, планирующим зачатие, исключить или снизить потребление подслащённых напитков.

6. Genetic incompatibility of the reproductive partners: an evolutionary perspective on infertility. Kekäläinen J. Human Reproduction. 2021;36(12):3028-3035.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Иногда встречаются необъяснимые случаи бесплодия в браке, когда у партнёров отсутствуют какие-либо отклонения, однако беременность не наступает, попытки лечения также оказываются неудачными. Существует довольно популярная теория о так называемой «генетической несовместимости партнёров», а некоторые клиники даже проводят некие дорогостоящие тесты на «генетическую совместимость», которые обычно не имеют под собой никакой доказательной базы. Однако не всё так просто, естественное зачатие — это крайне требовательный к сперматозоиду процесс. Лишь 1 из миллиона сперматозоидов способен преодолеть все препятствия (поставленные на его пути эволюцией) и просто добраться до яйцеклетки, и лишь небольшое число сперматозоидов способно потом оплодотворить яйцеклетку. Зачатие зависит не только от качества сперматозоидов в эякуляте, но и от их взаимодействия с множеством объектов женской репродуктивной системы. Все эти барьеры возможно призваны не только отсеять «некачественные» сперматозоиды, но и отобрать «генетически совместимые» гаметы для яйцеклетки — своеобразный выбор партнёра на уровне гамет. В данном фундаментальном обзоре [6] автор из Финляндии попытался ответить, есть ли под этими гипотезами какая-то научная база.

Результаты. Для подобных процессов в литературе существует уже устоявшийся термин «загадочный женский выбор» (CFC, cryptic female choice), когда женская репродуктивная система на основе не всегда понятных критериев «принимает решение» допускать эти конкретные сперматозои-

ды к оплодотворению яйцеклетки или нет. Различные клетки и молекулы, содержащиеся в секретах женской репродуктивной системы, взаимодействуют с молекулами на поверхности сперматозоидов, ускоряя (например, вызывая капацитацию, выделяя хемоаттрактанты) или затрудняя движение сперматозоида и собственно оплодотворение. При этом в экспериментальных работах было показано, что эти механизмы у одной конкретной женщины существенно облегчают деятельность сперматозоидов одних мужчин и существенно затрудняют деятельность сперматозоидов других мужчин. Гены, отвечающие за «генетическую совместимость», проявляют себя индивидуальным набором антигенов (белков и углеводов) на поверхности сперматозоидов и яйцеклеток, а также клеточным и молекулярным составом фолликулярной жидкости. На данный момент обнаружено 4 таких гена для ооцитов и 11 таких генов для сперматозоидов, хотя большинство из них отвечают уже за сам процесс оплодотворения, до которого сперматозоидам ещё нужно добраться. Так, было показано, что хемоаттрактанты фолликулярной жидкости конкретной женщины довольно избирательно привлекают сперматозоиды одних мужчин и слабее действуют на сперматозоиды других. Связано это конечно с большей тропностью рецепторов на поверхности сперматозоидов к этим конкретным хемоаттрактантам и может быть вызвано как врождёнными генетическими причинами (и рецепторы и хемоаттрактанты синтезируются на основе существующего генотипа), так и приобретёнными состояниями (активность генов может меняться из-за эпигенетических факторов, может страдать формирование рецепторов сперматозоидов на уровне придатка и так далее). Интересно, что взаимодействие сперматозоидов с женскими половыми путями было наиболее продуктивным в случаях, когда у партнёров максимально различался набор генов системы HLA (human leucocyte antigen). Кроме HLA на успешность сперматозоидов в половой системе конкретной женщины влияет структурная схожесть иммуноглобулинов мужчины и женщины. Таким образом одной из задач процесса CFC, вероятно, является оценка иммуногенной совместимости партнёров перед оплодотворением. Иммунная система, например

шейки матки, может атаковать сперматозоиды с «неблагоприятным» набором антигенов даже при отсутствии какой-либо патологии у мужчины. Однако, несмотря на большое количество полученных научных данных, на сегодняшний день нет надёжных диагностических инструментов для выявления генетической совместимости или несовместимости партнёров. Автор статьи рассматривает возможность применения некоторых функциональных тестов «на совместимость» партнёров, подобно вышедшему из употребления посткоитальному тесту, когда мы наблюдаем взаимодействие сперматозоидов с объектами половой системы конкретной женщины.

Вывод для клинической работы: Генетическая совместимость / несовместимость партнёров — это реальное клиническое явление, которое может вызывать бесплодие в браке. Однако, на данный момент нет надёжных инструментов для его диагностики и лечения.

5. Genetic diagnosis, sperm phenotype and ICSI outcome in case of severe asthenozoospermia with multiple morphological abnormalities of the flagellum. Ferreux L, Bourdon M, Chargui A, Schmitt A, Stouvenel L, Lorès P, Ray P, Lousqui J, Pocate-Cheriet K, Santulli P, Dulioust E, Toure A, Patrat C. Human Reproduction. 2021;36(11):2848-2860.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Множественные морфологические аномалии жгутика сперматозоидов (multiple morphological abnormalities of the sperm flagella — MMAF) — генетически детерминированное состояние, которое вызывает тотальную астенозооспермию и делает невозможным как естественное зачатие, так и успех внутриматочной инсеминации и традиционного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) может позволить таким парам достичь беременности, однако рядом авторов сообщалось о плохих результатах ИКСИ, что иногда служило основанием отказываться от повторных попыток и прибегать к донорским сперматозоидам. Однако этот вопрос (насколько MMAF компрометирует результаты ИКСИ) изучен недостаточно.

Результаты. Французские авторы ретроспективно изучили результаты ИКСИ у 20 пар, где у мужчины был обнаружен фенотип

MMAF, а также провели электронную микроскопию сперматозоидов и полное секвенирование экзома в поисках генетических причин [7]. При электронной микроскопии из возможных дефектов жгутика наиболее часто выявляли отсутствие центральной пары аксонемных микротрубочек. При секвенировании у 54% больных обнаружены уже известные генетические дефекты, ответственные за MMAF и первичную цилиарную дискинезию (мутации генов CFAP43, CFAP44, CFAP69, DNAH1, DNAH8, AK7, TTC29 и MAATS1). В результате 40 циклов ИКСИ вероятность оплодотворения яйцеклетки при MMAF не отличалась от этой вероятности в группе сравнения и составляла 66% и не зависела от результатов генетического исследования или вида нарушений при электронной микроскопии. Вероятность наступления беременности в группе MMAF была ниже (23,3% против 37,1%), хотя это отличие не стало статистически значимым.

Анализ. Работа, безусловно, имеет ограничения, главным из которых является небольшой объём выборки и отсутствие полных данных о вероятности живорождения. Хотя некоторые выводы можно сделать. Основной — в том, что вероятно MMAF влечёт за собой главным образом функциональные нарушения, ограничивая подвижность сперматозоидов, тогда как их генетический материал и способность к оплодотворению не скомпрометированы. Кроме того, результаты ИКСИ могут ухудшаться и по другим причинам. Например, при выборе сперматозоидов для ИКСИ эмбриолог руководствуется визуальным образом сперматозоидов, а также их подвижностью. Очевидно, что при MMAF критерий подвижности для эмбриолога доступен очень ограниченно, а значит качество выбора «лучшего» сперматозоида снижается, что может влиять на итоговый результат.

Вывод для клинической работы. ИКСИ у пациентов с MMAF является эффективным методом преодоления бесплодия, хотя имеет некоторые особенности на эмбриологическом этапе.

4. Sperm DNA fragmentation index and cumulative live birth rate in a cohort of 2,713 couples undergoing assisted reproduction treatment. Vončina SM, Stenqvist A, Bungum M, Schyman T, Giwercman A. Fertility & Sterility. 2021;116(6):1483-1490.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Процедуры ВРТ представляют собой затратные мероприятия с точки зрения финансов, времени и, в некоторых ситуациях — здоровья пациентов. Необходимы инструменты, которые позволят повысить эффективность процедур ВРТ (в отношении вероятности живорождения) настолько, насколько это возможно. Одно из наиболее сложных и неочевидных решений, которые приходится принимать команде репродуктивной клиники при планировании ВРТ — это выбор между методами оплодотворения, в частности выбор между ЭКО и ИКСИ. ИКСИ — более дорогая процедура, однако она более эффективна при тяжёлом мужском факторе (когда сперматозоиды неспособны самостоятельно оплодотворить яйцеклетку). Исходя из этих данных, есть соблазн просто всегда делать ИКСИ даже при минимальном мужском факторе, так как каждый конкретный врач стремится максимально повысить вероятность успеха ВРТ в каждом конкретном случае. Однако широко известно, что при отсутствии тяжёлых нарушений сперматогенеза традиционное ЭКО так же эффективно, как ИКСИ. Более того, многие авторы полагают (опираясь на доказательную базу), что традиционное ЭКО в этих случаях безопаснее, так как оно подобно естественному процессу оплодотворения, хоть и перенесено из половых путей женщины в лабораторию. Существуют ограниченные и спорные данные (которые, однако, невозможно игнорировать), что ИКСИ ассоциировано с повышением риска патологии плода и болезней у рождённого ребёнка. Авторы объясняют это тем, что при традиционном ЭКО симулируется естественный процесс «биологического соревнования» между сперматозоидами, тогда как при ИКСИ это решение принимает эмбриолог, опираясь на визуальный образ сперматозоида и свой опыт. Выбирать между ЭКО и ИКСИ было бы проще, если бы существовали чёткие критерии для этого решения, опирающиеся на доказательную базу. Одним из таких показателей возможно является фрагментация ДНК сперматозоидов, повышенный уровень которой ассоциирован с неудачами процедур ВРТ [8].

Результаты. В своё исследование авторы из Швеции включили 2 713 бесплодных пар, которым было выполнено в общей сложности 5 422 протокола ЭКО или ИКСИ

[9]. Изучили итоговую эффективность лечения (в отношении живорождения, сколько бы протоколов ВРТ ни потребовалось) в зависимости от уровня фрагментации ДНК. Измеряли её методом SCSA, а повышением считали уровень выше 20%. Главной находкой стал тот факт, что при повышенном (более 20%) уровне ДНК-фрагментации значимо снижалась вероятность живорождения (51 против 56%) при проведении традиционного ЭКО. При проведении ИКСИ сравниваемые группы (ДНК-фрагментация ниже и выше 20%) между собой значимо не отличались. Из этого авторы делают вывод, что при повышенном уровне ДНК-фрагментации ИКСИ обладает преимуществом перед традиционным ЭКО, так как его результаты не зависят от ДНК-фрагментации.

Анализ. Безусловно, данная работа добавляет почвы для продолжающихся дебатов о ценности тестов на ДНК-фрагментацию. Однако возникает ряд вопросов к дизайну исследования. Главный из них — выбранная «отсечка» уровня ДНК-фрагментации в 20%. Многие авторы считают уровень ДНК фрагментации 20 – 30% умеренным повышением, которое действительно не всегда является препятствием к успеху ВРТ. Если бы авторы отдельно проанализировали результаты ВРТ у пар с уровнем ДНК-фрагментации выше 30%, мы, вполне вероятно, увидели бы ухудшение результатов ИКСИ. Впрочем, результаты традиционного ЭКО в этой группе скорее всего ухудшились бы ещё сильнее. Таким образом, итоговый вывод авторов вполне можно считать верным.

Вывод для клинической работы. Уровень ДНК-фрагментации сперматозоидов можно использовать как дополнительный критерий при выборе метода ВРТ. При значении показателя выше 20% следует отдавать предпочтение ИКСИ перед традиционным ЭКО.

3. Testicular sperm extraction vs. ejaculated sperm use for nonazoospermic male factor infertility. Kendall Rauchfuss LM, Kim T, Bleess JL, Ziegelmann MJ, Shenoy CC. *Fertility & Sterility*. 2021;116(4):963-970.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Хирургическое получение сперматозоидов в большинстве случаев используется при азооспермии, когда оно является един-

ственной возможностью. Однако в последние годы активно обсуждаются некоторые ситуации, когда биопсия яичка может быть возможной опцией даже когда сперматозоиды в эякуляте есть. Так как тестикулярные сперматозоиды могут быть предпочтительнее для ИКСИ, чем сперматозоиды из эякулята, например, в случае повышенной фрагментации ДНК после нескольких неудачных протоколов ИКСИ [10]. Доказано, что тестикулярные сперматозоиды в среднем имеют меньший уровень ДНК-фрагментации. Выйдя из яичка в придаток, и далее, в ходе транзита по семявыносящим путям, и даже после эякуляции сперматозоиды испытывают окислительный стресс, накапливая повреждения ДНК, что снижает вероятность живорождения.

Результаты. Исследователи клиники Мауо включили в работу 51 бесплодную пару, где у мужчины общее число подвижных сперматозоидов (TMS) было менее 25 млн [11]. У 32 выполнили ИКСИ со сперматозоидами из эякулята, у 19 – выполнили TESE и использовали тестикулярные сперматозоиды. Далее сравнили результаты ИКСИ в двух группах. Оплодотворение яйцеклетки значимо чаще наступало при использовании сперматозоидов эякулята (81 против 60%, $p = 0,017$). Однако в дальнейшем не было обнаружено значимых отличий в отношении вероятности наступления беременности, невынашивания и, самое главное, в отношении живорождения. Хотя, если взглянуть на цифры в отрыве от статистической значимости, в группе, где использованы сперматозоиды эякулята результаты были лучше (живорождение – 50 против 31,3%).

Анализ. В обсуждении авторы сами признают ряд недостатков в дизайне работы. Группы сравнения не были рандомизированы и поэтому были разнородны. В группе TESE почти в 2 раза чаще использовалась гормональная модуляция кломифеном. Кроме того, пациенты данной группы исходно имели более тяжёлые нарушения сперматогенеза: у них была значимо ниже исходная подвижность сперматозоидов (41 против 29%, $p = 0,029$), что говорит о вероятно более высокой ДНК-фрагментации. При этом от измерения ДНК-фрагментации авторы осознанно отказались, хотя она могла бы выступить критерием включения в исследование и показанием к использова-

нию тестикулярных сперматозоидов (Коршунов). Гипотеза авторов в целом понятна: «Если тестикулярные сперматозоиды лучше при повышенной ДНК-фрагментации, может они и в целом предпочтительнее для ИКСИ?». Однако исследование показало, что это не так. Должны использоваться дополнительные показания (повышенная ДНК-фрагментация, неудачи BPT) для использования тестикулярных сперматозоидов, хотя даже в этих ситуациях преимущества тестикулярных сперматозоидов пока ещё под большим вопросом.

Вывод для клинической работы: В отсутствие данных о ДНК-фрагментации использование тестикулярных сперматозоидов не улучшает средние результаты ИКСИ, если применять их у всех пациентов с TMS менее 25 млн.

2. Effect of antioxidants on sperm quality parameters in subfertile men: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Su L, Qu H, Cao Y, Zhu J, Zhang SZ, Wu J, Jiao YZ. *Advances in Nutrition.* 2021:nmab127.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Антиоксиданты — наиболее часто назначаемые и наиболее изученные препараты при мужском бесплодии. Однако не все исследования однозначно подтверждают их эффективность, а потому международные ассоциации врачей не дают однозначных рекомендаций по применению антиоксидантов. Новые работы, изучающие клиническую эффективность разных антиоксидантов, публикуются каждую неделю. Результаты этих исследований очень противоречивы, в них изучаются разные препараты, комбинации препаратов, различаются дозы и обстоятельства применения. Поэтому очень трудно делать из них какие-то выводы. По мере накопления доказательной базы авторы разных стран обобщают существующие исследования в рамках систематических обзоров, один из которых рассмотрим сегодня [12].

Результаты. В работе использован дизайн сетевого мета-анализа (network meta-analyses), когда выполняется не только прямое сравнение результатов работ, но и не прямое сравнение результатов, объединённых в общую сеть. Анализирована эффективность восьми наиболее изученных антиоксидантных средств: фолиевая

кислота, цинк, витамин Е, карнитин, селен, коэнзим-Q10, N-ацетилцистеин и витамин С. Критериям включения в исследование удовлетворили всего 18 исследований. В отношении концентрации сперматозоидов эффективность показал только коэнзим-Q10, в среднем повышая концентрацию на 6 млн/мл. Подвижность сперматозоидов наиболее сильно улучшал карнитин, в среднем повышая её на 12,4%. Коэнзим-Q10 также значительно повышал подвижность (в среднем на 7,3%). Морфологию сперматозоидов значительно не улучшал ни один из препаратов, хотя наибольшую эффективность показал витамин С.

Анализ. Из этого метаанализа можно сделать несколько выводов. Во-первых, мы в очередной раз убеждаемся в том, что одни и те же данные можно проанализировать по-разному, так как качественных работ добавилось совсем немного и, по большому счёту, изучены те же самые исследования, что в предыдущих обзорах (включая Cochrane reviews). Тем не менее можно констатировать, что единственный препарат, стабильно подтверждающий свою эффективность, — это карнитин, причём его эффективность распространяется только на подвижность сперматозоидов, снижение которой является главным результатом окислительного стресса. Коэнзим-Q10 также подтверждает свою эффективность, хотя здесь она более высока, чем в прошлых обзорах. В очередной раз отметим, что измеряемая эффективность антиоксидантов могла быть существенно выше, если их назначать только при доказанном окислительном стрессе.

Вывод для клинической работы. В рамках эмпирической терапии мужского бесплодия следует назначать препараты карнитина и коэнзима-Q10 в адекватных дозировках.

1. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. Human Reproduction Update. 2021;28(1):15-29.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Даже если бесплодному мужчине было проведено полноценное андрологическое

обследование, не менее 30% пациентов в итоге попадают в категорию «идиопатического бесплодия». Фактически это значит, что мы не знаем причину бесплодия и у нас нет надёжных методов лечения (за исключением ВРТ), так как эмпирическая терапия хоть и может принести пользу, но её возможности ограничены. Считается, что большинство таких случаев вызваны генетическими нарушениями, их сочетаниями, «неудачными комбинациями» вариантов различных генов, принимающих участие в сперматогенезе. На данный момент мы не используем в рутинной работе генетические исследования помимо трёх основных генетических тестов (кариотип, AZF-фактор, CFTR). И причина не в том, что мы не способны выполнять такие тесты, а скорее, в том, что не знаем, как потом поступать с полученной информацией, как она изменит нашу тактику. Уже накоплено огромное количество научных данных, выявлены сотни генных дефектов (генетических вариантов), ассоциированных с бесплодием. Какие-то из них являются по-настоящему важными и могут повлиять на лечение, другие являются лишь неблагоприятным фактором, обнаружение которого ничего не даёт врачу. Необходимо в текущем порядке обобщать новые данные о роли генетических дефектов и пытаться понять, как интегрировать эти результаты в клиническую работу.

Результаты. В данной публикации [13] перед нами результат большой работы, проведённой международным коллективом авторов. Они обобщили всю имеющуюся доказательную базу относительно связи конкретных моногенных нарушений и их связи с мужским бесплодием. В результате выявили 104 гена, определённо ассоциированных с различными фенотипами мужского бесплодия и разделили их на три группы (I — умеренно, II — сильно, III — без сомнений, ассоциированных с бесплодием). В отношении 47 генов при обнаружении у пациента такого дефекта можно с полной уверенностью говорить о том, что это и есть причина бесплодия. Они вызывают следующие нарушения:

- гипогонадотропный гипогонадизм, включая синдром Кальмана и другие дефициты гормонов гипофиза (13 генов: *ANOS1*, *CHD7*, *FGFR1*, *GNRHR*, *KISS1R*, *LHB*, *PROKR2*, *PROP1*, *POU1F1*, *SEMA3A*, *SOX10*,

SOX2, TACR3);

- 46 XY или 46 XX нарушение полового созревания (5 генов: *HSD17B3, CYP17A1, NR5A1, SRD5A2, SRY*);
- множественные морфологические аномалии жгута (MMAF) (4 гена: *CFAP251, CFAP43, CFAP44, DNAH1*);
- врожденная гиперплазия надпочечников (3 гена: *CYP21A2, HSD3B2, CYP11B1*);
- 2-стороннее отсутствие семявыносящих протоков (2 гена: *ADGRG2, CFTR*);
- необструктивная азооспермия (2 гена: *AR, TEX11*);
- синдром персистирующих мюллеровых протоков (2 гена: *AMH, AMHR2*);
- врожденная недостаточность надпочечников (2 гена: *CYP11A1, NR0B1*);
- макрозооспермия (*AURKC*);
- глобозооспермия (*DPY19L2*);
- невозможность фертилизации (*PLCZ1*);
- ацефалия сперматозоидов (*SUN5*);
- синдром частичной нечувствительности к андрогенам (*AR*);
- синдром избытка ароматазы с гинекомастией или 46 XY нарушение полового созревания, вызванное недостатком ароматазы (*CYP19A1*);
- дисфункция клеток Лейдига с гипогонадизмом или преждевременное созревание (*LHCGR*);

Данный перечень — это лишь те генные дефекты (и соответствующие им состояния), роль которых безусловно доказана. Помимо этого, в статье обобщается значение десятков других генетических дефектов, по которым доказательная база есть, но пока что не настолько сильна.

Анализ. Безусловно, не каждая из этих находок способна повлиять на решения врача. Например, если при изучении спермы отмечается ацефалия, глобозооспермия, макрозооспермия или MMAF, дальнейшая тактика и так ясна без дорогостоящего генетического обследования. Однако просматриваются ситуации, когда генетический анализ способен принести существенную пользу.

Дефект гена *PLCZ1* делает невозможным активацию и оплодотворение яйцеклетки при этом спермограмма может быть даже нормальной. У данной группы пациентов невозможно естественное зачатие, бесперспективны любая терапия, внутриматочная инсеминация и традиционное ЭКО, а прогноз успеха ИКСИ очень плох. Таким парам

показана ИКСИ со стимуляцией ооцитов. Выявление данного генного дефекта сэкономит месяцы, а то и годы, потраченные на бессмысленные курсы лечения и неудачные протоколы ВРТ.

Выявление дефектов, вызывающих obstructивную азооспермию (*CFTR* и другие), говорит о хороших шансах хирургического получения сперматозоидов. Соответственно, нет потребности в микро-TESE, можно достаточно уверенно планировать fresh-протоколы ЭКО / ИКСИ, когда биопсия яичка и пункция / оплодотворение выполняют в один день без криоконсервации сперматозоидов. В свою очередь выявление дефектов *CFTR* является основанием для обследования жены на аналогичные дефекты, так как соответствующее заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и может быть передано ребёнку, чего можно избежать предимплантационным генетическим тестированием эмбрионов.

Обнаружение дефектов, связанных с гормональными нарушениями (например, нечувствительность к андрогенам, избыток ароматазы, гиперплазия надпочечников) потенциально может очень серьезно влиять на выбор гормональной терапии, так как даёт нам чёткое понимание имеющихся нарушений и позволяет выбрать оптимальные препараты или, наоборот, признать бесперспективность гормональной терапии и не терять время.

Крайне важным может стать генетическое тестирование больных с необструктивной азооспермией для определения прогноза успеха микро-TESE. Разные дефекты приводят к разным нарушениям. Одни из них вызывают гипосперматогенез (хороший прогноз микро-TESE), другие всегда вызывают арест сперматогенеза или синдром только клеток Sertoli (крайне плохой прогноз). Пример — различие между AZF-a,b и AZF-c. Но если AZF-фактор — это уже рутинный анализ для клиник репродукции, то остальные позиции малоизвестны, хотя несут для нас схожую, очень ценную клиническую информацию.

Некоторые из перечисленных дефектов могут иметь важное значение не только для деторождения, но и в целом для соматического здоровья пациента и возможных рисков в будущем. Например, некоторые гены, ответственные за ремонт повреждённой ДНК, ассоциированы как с бесплодием,

так и с риском злокачественных опухолей. А дефекты, вызывающие нарушение формирования жгутика сперматозоида, ассоциированы с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. Идентификация причины гормональных нарушений позволит объяснить неэффективность лечения и подобрать более осознанную схему терапии.

Конечно, предстоит ещё изучить экономическую целесообразность изучения всех указанных генетических нарушений, что будет зависеть от их стоимости (снижающейся каждый год), частоты в популяции бесплодных мужчин и от того, каких расходов можно будет избежать при обнаружении того или иного дефекта. Однако

авторы убеждены, что рано или поздно мы придём к тому, что будем проводить полное секвенирование экзона всем пациентам с бесплодием и в соответствующую панель должны входить все 104 гена, в отношении которых доказана их роль в развитии бесплодия.

Вывод для клинической работы. Крупные клиники репродукции могут рассмотреть возможность введения в свою работу избирательного тестирования на некоторые наиболее важные моногенные дефекты, такие как *PLCZ1* (особенно при необъяснимых повторных неудачах ЭКО / ИКСИ), тестов на причины азооспермии (обструктивной и необструктивной), а также на причины врождённых гормональных нарушений.

Литература

1. Gamidov S, Shatylko T, Popova A, Gasanov N, Sukhikh G. Azoospermic men with isolated elevation of folliclestimulating hormone represent a specific subpopulation of patients with poor reproductive outcomes. *Clin Exp Reprod Med.* 2022;49(1):62-9. DOI: 10.5653/cerm.2021.04623.
2. Aboukhshaba A, Punjani N, Doukakis S, Schlegel PN. Anti-Müllerian hormone level as a predictor of sperm retrieval with microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Andrologia.* 2021;53(11):e14220. DOI: 10.1111/and.14220.
3. Banks N, Sun F, Krawetz SA, Coward RM, Masson P, Smith JF, et al. Male vitamin D status and male factor infertility. *Fertil Steril.* 2021;116(4):973-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.035.
4. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrizi M. Effectiveness of Exercise Training on Male Factor Infertility: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Sports Health.* 2021;19417381211055399. DOI: 10.1177/19417381211055399.
5. Nassan FL, Priskorn L, Salas-Huetos A, Halldorsson TI, Jensen TK, Jørgensen N, Chavarro JE. Association between intake of soft drinks and testicular function in young men. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3036-48. DOI: 10.1093/humrep/deab179.
6. Kekäläinen J. Genetic incompatibility of the reproductive partners: an evolutionary perspective on infertility. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3028-35. DOI: 10.1093/humrep/deab221
7. Ferreux L, Bourdon M, Chargui A, Schmitt A, Stouvenel L, Lorès P, Ray P, Lousqui J, Pocate-Cheriet K, Santulli P, Dulioust E, Toure A, Patrat C. Genetic diagnosis, sperm phenotype and ICSI outcome in case of severe asthenozoospermia with multiple morphological abnormalities of the flagellum. *Hum Reprod.* 2021 Oct 18;36(11):2848-60. DOI: 10.1093/humrep/deab200.

References

1. Gamidov S, Shatylko T, Popova A, Gasanov N, Sukhikh G. Azoospermic men with isolated elevation of folliclestimulating hormone represent a specific subpopulation of patients with poor reproductive outcomes. *Clin Exp Reprod Med.* 2022;49(1):62-9. DOI: 10.5653/cerm.2021.04623.
2. Aboukhshaba A, Punjani N, Doukakis S, Schlegel PN. Anti-Müllerian hormone level as a predictor of sperm retrieval with microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Andrologia.* 2021;53(11):e14220. DOI: 10.1111/and.14220.
3. Banks N, Sun F, Krawetz SA, Coward RM, Masson P, Smith JF, et al. Male vitamin D status and male factor infertility. *Fertil Steril.* 2021;116(4):973-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.035.
4. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrizi M. Effectiveness of Exercise Training on Male Factor Infertility: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Sports Health.* 2021;19417381211055399. DOI: 10.1177/19417381211055399.
5. Nassan FL, Priskorn L, Salas-Huetos A, Halldorsson TI, Jensen TK, Jørgensen N, Chavarro JE. Association between intake of soft drinks and testicular function in young men. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3036-48. DOI: 10.1093/humrep/deab179.
6. Kekäläinen J. Genetic incompatibility of the reproductive partners: an evolutionary perspective on infertility. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3028-35. DOI: 10.1093/humrep/deab221
7. Ferreux L, Bourdon M, Chargui A, Schmitt A, Stouvenel L, Lorès P, Ray P, Lousqui J, Pocate-Cheriet K, Santulli P, Dulioust E, Toure A, Patrat C. Genetic diagnosis, sperm phenotype and ICSI outcome in case of severe asthenozoospermia with multiple morphological abnormalities of the flagellum. *Hum Reprod.* 2021 Oct 18;36(11):2848-60. DOI: 10.1093/humrep/deab200.

8. 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.
9. Vončina SM, Stenqvist A, Bungum M, Schyman T, Giwercman A. Sperm DNA fragmentation index and cumulative live birth rate in a cohort of 2,713 couples undergoing assisted reproduction treatment. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1483-90. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.049.
10. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Клиническая эффективность использования тестикулярных сперматозоидов в программах вспомогательных репродуктивных технологий при высоком показателе ДНК-фрагментации. *Урологические ведомости*. 2017;7(15):57-8. URL: <https://journals.eco-vector.com/uroved/article/view/6611>.
11. Kendall Rauchfuss LM, Kim T, Bleess JL, Ziegelmann MJ, Shenoy CC. Testicular sperm extraction vs. ejaculated sperm use for nonazoospermic male factor infertility. *Fertil Steril*. 2021;116(4):963-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.087.
12. Su L, Qu H, Cao Y, Zhu J, Zhang SZ, Wu J, Jiao YZ. Effect of Antioxidants on Sperm Quality Parameters in Subfertile Men: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2021:nmab127. DOI: 10.1093/advances/nmab127.
13. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):15-29. DOI: 10.1093/humupd/dmab030.
8. Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Predictive value of DNA fragmentation index in sperm cells for the success of assisted reproductive techniques. Empirical antioxidant therapy for the correction of DNA fragmentation in the setting of pathological oxidative stress of the ejaculate. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;(3):70-7. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30556997.
9. Vončina SM, Stenqvist A, Bungum M, Schyman T, Giwercman A. Sperm DNA fragmentation index and cumulative live birth rate in a cohort of 2,713 couples undergoing assisted reproduction treatment. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1483-90. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.049.
10. Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Klinicheskaya effektivnost' ispol'zovaniya testikulyarnykh spermatozoidov v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy pri vysokom pokazatele DNK-fragmentatsii. *Urology reports (St. - Petersburg)*. 2017;7(15):57-8. (In Russ.). URL: <https://journals.eco-vector.com/uroved/article/view/6611>.
11. Kendall Rauchfuss LM, Kim T, Bleess JL, Ziegelmann MJ, Shenoy CC. Testicular sperm extraction vs. ejaculated sperm use for nonazoospermic male factor infertility. *Fertil Steril*. 2021;116(4):963-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.087.
12. Su L, Qu H, Cao Y, Zhu J, Zhang SZ, Wu J, Jiao YZ. Effect of Antioxidants on Sperm Quality Parameters in Subfertile Men: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2021:nmab127. DOI: 10.1093/advances/nmab127.
13. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):15-29. DOI: 10.1093/humupd/dmab030.

Сведения об авторах

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 authors

Dmitriy S. Rogozin — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.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