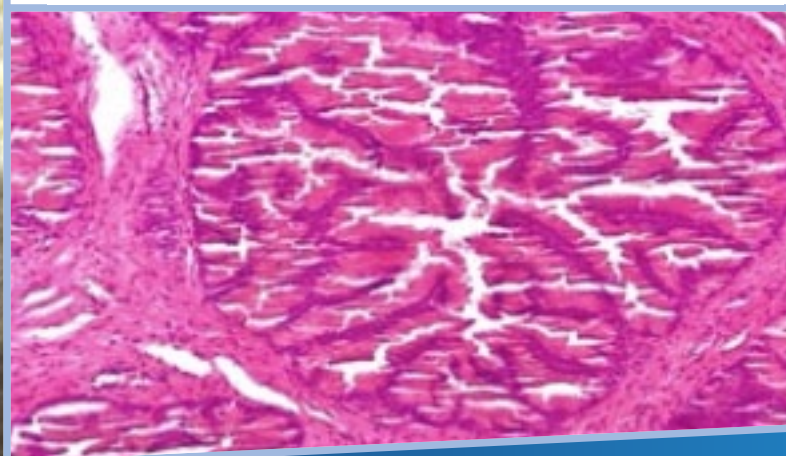
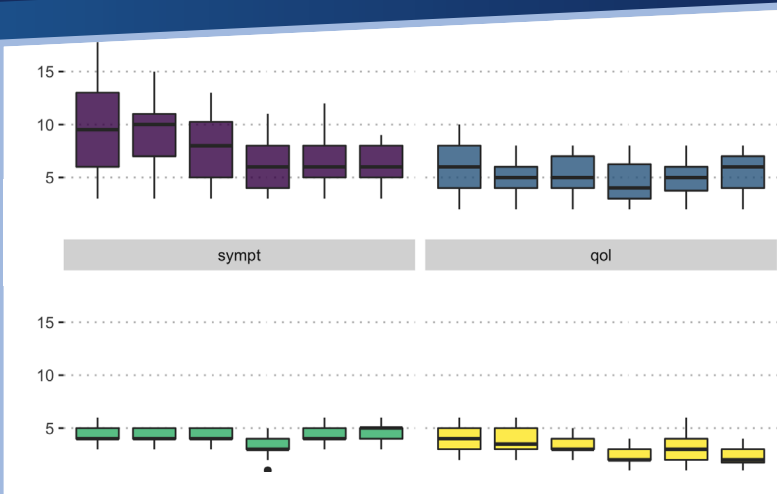
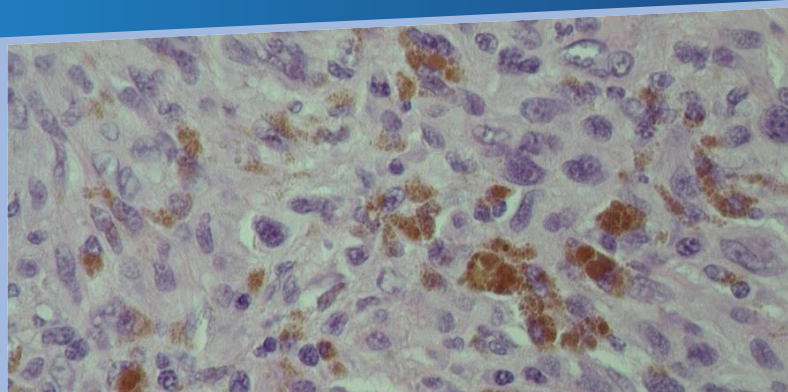


ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

UROLOGY HERALD

ВЫПУСК 3 | ТОМ 10 | СЕНТЯБРЬ 2022
ISSUE 3 | VOL. 10 | SEPTEMBER 2022



Влияние времени от установления диагноза до радикальной простатэктомии на онкологические результаты при раке предстательной железы высокого риска

The impact of the time interval from diagnosis to radical prostatectomy on oncological outcomes in high-risk prostate cancer

Эффективность сфокусированной ударно-волновой терапии в лечении хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли у мужчин

Efficacy of focused shock-wave therapy in the treatment of chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome in men

Сравнение прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов с метастазами почечно-клеточного рака

Comparison of prognostic factors that affect the survival of patients with metachronous and synchronous metastases of renal cell carcinoma



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)

Редакция

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

Platinum Open Access

Форма распространения

Сетевая

Лицензия

Creative Commons Attribution 4.0 License

Дата выхода

26 сентября 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, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Мочекаменная болезнь
Н.К. Гаджиев
д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Сексуальное и репродуктивное здоровье
И.А. Корнеев
д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Реконструктивно-пластическая урология
С.В. Котов
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Урологические инфекции и воспаление
Е.В. Кульчавеня
д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)

Простатическая обструкция / СНМП
А.Г. Мартов
член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Роботическая хирургия / Лапароскопия
В.Л. Медведев
д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)

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

Детская урология
В.В. Сизонов
д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Нейроурология / Урогинекология
Д.Д. Шкарупа
д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.Я. Алексеев, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
С.Х. Аль-Шукри, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Д.В. Бутнару, к.м.н., доц. (Москва, Россия)
В.Ф. Виеленд, док. мед., почёт. проф., проф.-эмерит (Регенсбург, ФРГ)
П.В. Глыбочко, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
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, Россия)
Г.Р. Касян, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Р.С. Козлов, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Смоленск, Россия),
А. Кутиков, док. мед., проф. (Филадельфия, США)
О.Б. Лоран, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
В.Б. Матвеев, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
К.Г. Набер, док. мед., док. фил., доц. (Мюнхен, ФРГ)
В.Н. Павлов, акад. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)
Х. ван Поппель, док. мед., док. фил., проф.-эмерит (Лёвен, Бельгия)
Д.Ю. Пушкар, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
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, Россия)
И.И. Белоусов, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
С.И. Гамидов, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
В.П. Глухов, к.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
В.В. Дутов, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Х.С. Ибишев, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
С.А. Красный, член-корр. РАН, проф., д.м.н. (Минск, Белоруссия)
И.В. Кузьмин, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
С.В. Минаев, д.м.н., проф. (Ставрополь, Россия)
Ю.Л. Набока, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.А. Пессис, док. мед., клин. проф. (Чикаго, США)
П. Рейблат, док. мед. (Лос-Анджелес, США)
М.Б. Чибичян, д.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
О. Шапиро, док. мед., доц. (Сибуи, 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 включён в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук
(Перечень ВАК) по научной специальности 3.1.13. Урология и андрология

Журнал издаётся 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. № FC77-53256 of 22-03-2013
Issued by the Federal Supervision Agency
for Information Technologies and
Communication (Roscomnadzor)

ISSN 2308-6424 (Online)

Editorial

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

September 26, 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.

VESTNIK UROLOGII

UROLOGY HERALD

ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

DOI: 10.21886/2308-6424

2022 VOL. 10 NO. 3



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

Corr. M., 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. Djinnovich, 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, Acad. 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)

Igor V. Kuzmin, M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent) (St. Petersburg, 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

- Х.С. Ибишев, В.А. Шарбабчиев, А.И. Палёный, М.-Х.М. Ужахов, А.Д. Межидова*
Симптомы нижних мочевых путей как следствие отмены препаратов тестостерона, длительно применявшихся в немедицинских целях 5–12
- М.И. Коган, Р.С. Исмаилов, С.С. Тодоров, Ю.Л. Набока, И.А. Гудима*
Оценка обсеменённости и тяжести морфологических изменений простаты при инфицировании её различными титрами уропатогенов: экспериментальное исследование 13–27
- И.А. Лабетов, Г.В. Ковалев, О.В. Волкова, А.С. Шульгин, Д.Д. Шкарупа*
Эффективность сфокусированной ударно-волновой терапии в лечении хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли у мужчин 28–35
- Д.В. Перлин, И.В. Александров, А.Д. Перлина, А.О. Шманев, И.Н. Дымков*
Злокачественные новообразования кожи у пациентов после трансплантации почки 36–43
- С.А. Рева, А.В. Арнаутов, А.К. Носов, М.В. Беркут, С.Б. Петров, А.М. Беляев*
Влияние времени от установления диагноза до радикальной простатэктомии на онкологические результаты при раке предстательной железы высокого риска 44–53
- В.А. Савилов, М. Джайн, Д.М. Анохин, М.Е. Коценуга, А.С. Тивтикян, Л.М. Самоходская, Д.А. Охоботов, Е.А. Афанасьевская, В.Н. Мамедов, А.С. Шурыгина, С.П. Шершнев, А.А. Камалов*
Роль генетических факторов в развитии рецидивирующего уrolитиаза 54–64
- Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград, С.В. Кострицкий, С.Г. Григорьев, Ю.С. Корнева*
Сравнение прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов с метастазами и синхронными метастазами почечно-клеточного рака 65–73
- С.В. Шкодкин, Ю.Б. Идашкин, М.З.А.А. Зубайди, А.Д. Кравец, А.Ф. Хусейнзода, Ж.К. Аскари, Е.Г. Пономарев, В.Ю. Нечипоренко, К.С. Шкодкин*
Экспериментальное обоснование нефрорафии 74–83

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- М.И. Катибов, А.Б. Богданов, З.А. Довлатов*
Уретеропластика с использованием слизистой ротовой полости: обновлённая версия обзора литературы – 2022 84–97
- С.В. Попов, И.Н. Орлов, Д.А. Сытник, Р.М. Раджабов*
Ретроградная интратеренальная хирургия при камнях почек более двух сантиметров 98–105
- Г.Ю. Ярин, Е.И. Крейдин, Р.В. Салюков, Е.В. Касатонова, С.В. Астраков, А.В. Бершадский, И.А. Вильгельми, А.И. Шевела*
Возможности нейромодуляции при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей 106–121
- С.В. Шкодкин, Ю.Б. Идашкин, М.З.А.А. Зубайди, А.Д. Кравец, А.Ф. Хусейнзода, Ж.К. Аскари, Е.Г. Пономарев, В.Ю. Нечипоренко, К.С. Шкодкин*
Бесшовная резекция почки 122–132

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Б.Г. Гулиев, И.А. Поваго, А.Э. Талышинский*
Миграция нефростомического дренажа в нижнюю полую вену при перкутанной нефростомии 133–137
- И.М. Казанцов, Е.А. Кондратьева, С.А. Караваяева, А.А. Сухоцкая, М.В. Салиев, В.В. Сизонов*
Обструктивный мегауретер нижнего сегмента удвоенной почки — случай нарушения закона Weigert-Meyer 138–144
- С.В. Попов, И.Н. Орлов, Е.А. Гринь, Т.М. Топузов, А.В. Цой, П.В. Вязовцев, Д.Ю. Чернышева, М.А. Котлов*
Гигантская меланома полового члена 145–150

ОБЗОРЫ ПУБЛИКАЦИЙ – ТЕКУЩЕЕ МНЕНИЕ

- И.В. Зятчин, С.А. Рева*
Новые варианты лечения пациентов с раком мочевого пузыря: по материалам конгресса ASCO 2022 и не только 151–155

ORIGINAL ARTICLES

- Kh.S. Ibishev, V.A. Sharbabchiev, A.I. Paleny, M-Kh.M. Uzhakhov, A.D. Mezhdova*
Lower urinary tract symptoms following discontinuation of long-term non-medical use of testosterone preparations 5–12
- M.I. Kogan, R.S. Ismailov, S.S. Todorov, Yu.L. Naboka, I.A. Gudima*
The microbial load and the severity of morphological changes in the prostate during infection with various titers of uropathogens: a comparison of data from an animal model study 13–27
- I.A. Labetov, G.V. Kovalev, O.V. Volkova, A.S. Shulgin, D.D. Shkarupa*
Efficacy of focused shock-wave therapy in the treatment of chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome in men 28–35
- D.V. Perlin, I.V. Alexandrov, A.D. Perlina, A.O. Shmanev, I.N. Dymkov*
Malignant skin neoplasms in patients after kidney transplantation 36–43
- S.A. Reva, A.V. Arnautov, A.K. Nosov, M.V. Berkut, S.B. Petrov, A.M. Belyaev*
The impact of the time interval from diagnosis to radical prostatectomy on oncological outcomes in high-risk prostate cancer 44–53
- V.A. Saviolov, M. Jain, D.M. Anokhin, M.E. Kotsepuga, A.S. Tivtikyan, L.M. Samohodskaya, D.A. Okhobotov, E.A. Afanasyevskaya, V.N. Mamedov, A.S. Shurygina, S.P. Shershnev, A.A. Kamalov*
The role of genetic factors in the development of recurrent urolithiasis 54–64
- D.V. Semenov, R.V. Orlova, V.I. Shirokorad, S.V. Kostitsky, S.G. Grigoriev, Yu.S. Korneva*
Comparison of prognostic factors that affect the survival of patients with metachronous and synchronous metastases of renal cell carcinoma 65–73
- S.V. Shkodkin, Yu.B. Idashkin, M.Z.A.A. Zubaidi, A.D. Kravets, A.F. Khuseynzoda, Zh.K. Askari, E.G. Ponomarev, V.Yu. Nechiporenko, K.S. Shkodkin*
Experimental substantiation of kidney sutures 74–83

REVIEW ARTICLES

- M.I. Katibov, A.B. Bogdanov, Z.A. Dovlatov*
Ureteroplasty using oral mucosa graft: a literature review. Update in 2022 84–97
- S.V. Popov, I.N. Orlov, D.A. Sytnik, R.M. Radzhabov*
Retrograde intrarenal surgery for kidney stones larger than two centimetres 98–105
- G.Yu. Yarin, E.I. Kreydin, R.V. Salyukov, E.V. Kasatonova, S.V. Astrakov, A.V. Bershadsky, I.A. Vilhelmi, A.I. Shevela*
Neuromodulation possibilities in neurogenic lower urinary tract dysfunction 106–121
- S.V. Shkodkin, Yu.B. Idashkin, M.Z.A.A. Zubaidi, A.D. Kravets, A.F. Khuseynzoda, Zh.K. Askari, E.G. Ponomarev, V.Yu. Nechiporenko, K.S. Shkodkin*
Sutureless partial nephrectomy 122–132

CLINICAL CASES

- B.G. Guliyev, I.A. Povago, A.E. Talyshinsky*
Nephrostomy tube misplacement in the inferior vena cava following percutaneous nephrostomy 133–137
- I.M. Kagantsov, E.A. Kondratieva, S.A. Karavaeva, A.A. Sukhotskaya, M.V. Saliev, V.V. Sizonov*
Lower pole obstructive megaureter of duplex kidney: an exception to the Weigert-Meyer rule 138–144
- S.V. Popov, I.N. Orlov, E.A. Grin, T.M. Topuzov, A.V. Tsoy, P.V. Vyazovtsev, D.Yu. Chernysheva, M.A. Kotlov*
Giant penile melanoma 145–150

CURRENT STATE-OF-THE-ART

- I.V. Zyatchin, S.A. Reva*
New treatment options for bladder cancer patients: based on ASCO 2022 materials and beyond 151–155



Симптомы нижних мочевых путей как следствие отмены препаратов тестостерона, длительно применявшихся в немедицинских целях

© Халид С. Ибишев¹, Владислав А. Шарбабчиев², Андрей И. Палёный¹,
Магомед-Хаджи М. Ужахов¹, Анита Д. Межидова³

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

² ГБУЗ СК «Шпаковская районная больница»

356240, Россия, г. Михайловск, ул. Ленина, д. 1

³ ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»

344023, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, д. 34

Аннотация

Введение. Процесс старения у мужчин сопровождается прогрессирующим снижением уровня тестостерона (Тс), циркулирующего в сыворотке крови. В дополнение к хронологическому старению, снижению эндогенного Тс и развитию вторичного гипогонадизма способствуют различные другие факторы. Одним из таких факторов является длительный приём препаратов тестостерона (ПТ), применявшихся в немедицинских целях.

Цель исследования. Оценить характер симптомов нижних мочевых путей у мужчин после отмены ПТ, длительно применявшихся в немедицинских целях.

Материалы и методы. Проведён клинико-статистический анализ результатов обследования 31 мужчины в возрасте 22 – 46 лет, которые получали ПТ в немедицинских целях при посещении тренажёрных залов и в последующем обратились к урологу с жалобами на наличие симптомов нижних мочевых путей (СНМП). В исследовании применяли опросник International Prostatic Symptom Score (IPSS) и лабораторно-инструментальные методы обследования: общеклинические исследования мочи и крови, микроскопическое исследование секрета простаты, исследования общего Тс, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, пролактина, эстрадиола в сыворотке крови, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и простаты, урофлоуметрию.

Результаты. При оценке СНМП отмечено превалирование ирритативной симптоматики над обструктивной. Уровень общего Тс сыворотки крови у 13 (41,9%) мужчин был в диапазоне 8 – 11 нмоль/л, у 18 (58,1%) — ниже 8 нмоль/л. У большинства (77,4%) пациентов имели место гиповаскулярные участки в предстательной железе, а у 67,7% мужчин выявлен фиброз простаты.

Заключение. Отмена ПТ, длительно применявшихся в немедицинских целях, может сопровождаться развитием вторичного гипогонадизма и СНМП, которые в преобладающем большинстве случаев носят ирритативный характер. В лечении данных пациентов должна разрабатываться программа реабилитации, носящая междисциплинарный характер.

Ключевые слова: тестостерон; препараты тестостерона; симптомы нижних мочевых путей; нежелательные явления

Аббревиатуры: лютеинизирующий гормон (ЛГ); препараты тестостерона (ПТ); симптомы нижних мочевых путей (СНМП); секрет предстательной железы (СПЖ); тестостерон (Тс); ультразвуковое исследование (УЗИ); фолликулостимулирующий гормон (ФСГ); шкала International Prostatic Symptom Score (IPSS)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, в октябре 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование выполнено в рамках диссертации, одобренной Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава (Протокол № 16/21 от 21 октября 2021 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** Х.С. Ибишев — научное руководство, концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; В.А. Шарбабчиев — сбор и обработка данных; А.И. Палёный, А.Д. Межидова — проведение ультразвуковых исследований, анализ и интерпретация данных; М.-Х.М. Ужахов — обзор литературы. ✉ **Корреспондирующий автор:** Халид Сулейманович Ибишев; e-mail: ibishev22@mail.ru **Поступила в редакцию:** 02.08.2022. **Принята к публикации:** 13.09.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Ибишев Х.С., Шарбабчиев В.А., Палёный А.И., Ужахов М.-Х.М., Межидова А.Д. Симптомы нижних мочевых путей как следствие отмены препаратов тестостерона, длительно применявшихся в немедицинских целях. *Вестник урологии.* 2022;10(3):05-12. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-05-12.

Lower urinary tract symptoms following discontinuation of long-term non-medical use of testosterone preparations

© Khalid S. Ibishev¹, Vladislav A. Sharbabchiev², Andrey I. Paleny¹,
Magomed-Khadzhi M. Uzhakhov¹, Anita D. Mezhdova³

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

² Shpakovskaya Regional Hospital
1 Lenin St., Mikhailovsk, 356240, Russian Federation

³ Rostov-on-Don Southern District Medical Center — Federal Medical and Biological Agency
34 Peshkova St., Rostov-on-Don, 344023, Russian Federation

Abstract

Introduction. The aging process in men is accompanied by a progressive decrease in the level of serum testosterone (Tc). In addition to chronological aging, various factors contribute to the decline in testosterone levels. One of such factors contributing to the decrease in endogenous Tc and the development of secondary hypogonadism is the long-term use of testosterone preparations (TPs) used for non-medical purposes.

Objective. To assess the nature of lower urinary tract symptoms following discontinuation of long-term non-medical use of testosterone preparations.

Materials and methods. A clinical and statistical analysis of examination results in 31 men aged 22 – 46 years who received TPs for non-medical purposes while visiting gyms and subsequently turned to urologist with complaints of lower urinary tract symptoms (LUTS) was carried out. The study used the International Prostatic Symptom Score (IPSS) questionnaire, laboratory and instrumental examinations: general urine examination, general blood examination, prostate secretion microscopy, evaluation of serum total Tc, follicle-stimulating and luteinizing hormones, prolactin, estradiol, prostate ultrasound and bladder ultrasound, uroflowmetry.

Results. When assessing LUTS, the prevalence of irritative symptoms was noted. The level of serum total Tc in 13 (41.9%) men was in the range of 8 – 11 nmol/l, in 18 (58.1%) men it was below 8 nmol/l. In addition, most patients (77.4%) had areas of reduced blood flow in the prostate, and 67.7% had prostate fibrosis.

Conclusion. Discontinuation of the use of long-term non-medical TPs can lead to the development of secondary hypogonadism and LUTS, which in most cases are irritative. In the treatment of these patients, an interdisciplinary rehabilitation program should be developed.

Keywords: testosterone; testosterone preparations; adverse events; LUTS

Abbreviations: International Prostatic Symptom Score (IPSS); expressed prostate secretion (EPS); follicle-stimulating hormone (FSH); lower urinary tract symptoms (LUTS); luteinizing hormone (LH); testosterone (Tc); testosterone preparations (TPs); ultrasound examination (US)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was carried out as part of a dissertation approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (Protocol No. 16/21 dated October 21, 2021). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** Kh.S. Ibishev — supervision, research design development, data analysis, data interpretation, drafting the manuscript; V.A. Sharbabchiev — data acquisition, data analysis; A.I. Paleny, A.D. Mezhdova — ultrasound examinations, data acquisition, data analysis; M-Kh.M. Uzhakhov — literature review. ✉ **Corresponding author:** Khalid Suleimanovich Ibishev; e-mail: ibishev22@mail.ru **Received:** 08/02/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Ibishev Kh.S., Sharbabchiev V.A., Paleny A.I., Uzhakhov M-Kh.M., Mezhdova A.D. Lower urinary tract symptoms following discontinuation of long-term non-medical use of testosterone preparations. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):05-12. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-05-12.

Введение

Процесс старения у мужчин сопровождается прогрессирующим снижением уровня тестостерона (Тс) в сыворотке крови [1, 2]. В дополнение к хронологическому старению различные соматические заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертен-

зия, ожирение и др.), возникающие, как правило, в пожилом возрасте, и некоторые лекарственные средства, используемые для их лечения (атенолол, анаприлин, верошпирон, гипотазид и др.), также способствуют снижению уровня циркулирующего в сыворотке крови Тс [2 – 6]. У эугонадных

мужчин транзиторный гипогонадотропный гипогонадизм может развиваться вследствие любого тяжёлого острого заболевания или травмы [7, 8]. Кроме того, вредные привычки, такие как употребление табака, наркотических средств и алкоголя, а также факторы питания, от недоедания до ожирения, усиливают возрастное снижение уровня андрогенов. В связи с этим заболевания ассоциированные с дефицитом Тс, нередко регистрируются в молодом возрасте.

Одним из широко обсуждаемых в последние годы факторов снижения уровня эндогенного Тс у лиц молодого возраста является длительный приём препаратов тестостерона (ПТ) в немедицинских целях [9, 10]. К группе риска немедицинского применения ПТ относятся непрофессиональные спортсмены и лица, занимающиеся в спортивных центрах для рекреационной физической активности [11, 12].

Модели длительного употребления ПТ, включая супратерапевтические дозы и комбинации ПТ, с последующей их отменой повышают риск неблагоприятных психических и других медицинских последствий, вызванных дефицитом Тс. При этом потребители немедицинского применения ПТ чаще обращаются к врачам по поводу непсихиатрических медицинских последствий, чем по поводу изменений в своём психическом статусе. В то же время мотивация к постоянному использованию ПТ, несмотря на неблагоприятные последствия, в значительной степени поддерживается психологическими факторами [12].

К наиболее распространённым нежелательным явлениям со стороны мочевых путей и органов репродуктивной системы, связанным с отменой длительно применяемых ПТ, ингибирующих синтез собственного Тс, относят эректильную дисфункцию, снижение либидо, инфертильность и симптомы нижних мочевых путей (СНМП) [11, 13, 14].

Цель исследования. Оценить характер СНМП у мужчин после отмены ПТ, длительно применявшихся в немедицинских целях.

Материалы и методы

Проведён клинико-статистический анализ результатов обследования 31 мужчины в возрасте 22 – 46 лет, которые получали ПТ в немедицинских целях при посещении тренажёрных залов и в последующем об-

ратились к урологу с жалобами на наличие СНМП. Приём ПТ был инициирован без медицинских показаний самостоятельно мужчинами или сотрудниками спортивных центров. СНМП мужчины стали отмечать после отмены ПТ. Из анамнестических данных известно, что до назначения ПТ уровень гормонального статуса (Тс, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, эстрадиол) соответствовал нормативным значениям, данных об инфекционно-воспалительном процессе мочевых путей и простаты не было. Длительность приёма ПТ в течение 2-х лет отмечена у 10 (32,3%) мужчин, от 2-х до 4-х лет — у 8 (25,8%), свыше 4-х лет — у 13 (41,9%) мужчин.

При обследовании пациентов применяли шкалу International Prostatic Symptom Score (IPSS). Для каждого пациента рассчитывали общую сумму баллов СНМП (max = 35 баллов), а также отдельно изучали симптомы накопления (max = 20 баллов) и симптомы опорожнения (max = 15 баллов). Выполняли лабораторные и инструментальные тесты, такие как общеклинические исследования мочи и крови, микроскопическое исследование секрета простаты (СПЖ), исследования уровня общего Тс, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола в сыворотке крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря и простаты, урофлоуметрию.

Гормональные исследования выполняли на полностью автоматизированном иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland) с применением инновационной запатентованной технологии электрохемилюминесценции и использованием количественного метода измерения антигена или антитела, основанном на изменении сигнала электрохемилюминесценции (ECL) до и после иммунореакции.

Методы статистического анализа. Результаты исследования были обработаны с использованием электронных таблиц Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office, 2007. Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета Statistica ver.6.1 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Оценку соответствия распределения признаков закону нормального распределения проводили с применением критерия Shapiro-Wilk. Все количественные данные описывались как среднее (М) ± стан-

дартное отклонение (SD). При описании качественных данных использовали абсолютные значения (n) и проценты (%).

Результаты

Клинико-лабораторные показатели на момент обращения отражены в таблице 1.

Анализ результатов шкалы IPSS выявил, что у 27 (87,1%) пациентов регистрирова-

лась симптоматика умеренной степени выраженности (8 – 19 баллов), а у 4 (12,9%) лёгкая (0 – 7 балла) (рис. 1). При оценке характера СНМП было отмечено, что у пациентов преобладали ирритативные симптомы как по количеству наблюдений, так и по степени выраженности (рис. 2, 3).

Уровень общего Тс сыворотки крови у 13 (41,9%) мужчин был в диапазоне от 8 – 11

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели
Table 1. Clinical and laboratory indicators

Показатели <i>Indicators</i>	Значение <i>Value</i>		Норма <i>Reference</i>
	Среднее (M) <i>Mean (M)</i>	Стандартное отклонение (SD) <i>Standard Deviation (SD)</i>	
Возраст, лет <i>Age, years</i>	37,96	4,43	–
Тс, нмоль/л <i>Tc, nmol/l</i>	13,82	4,19	≥ 12,10
ФСГ, мМЕ/мл <i>FSH, mIU/ml</i>	7,41	4,07	0,70 – 11,20
ЛГ, ЕД/л <i>LH, U/l</i>	8,21	3,22	1,14 – 8,75
Пролактин, мкМЕ/мл <i>Prolactin, μIU/ml</i>	205,00	36,21	86,00 – 324,00
Эстрадиол, пмоль/л <i>Estradiol, pmol/l</i>	63,19	9,21	40,00 – 161,00
ПСА, нг/мл <i>PSA, ng/ml</i>	1,21	0,44	≤ 4,00
Лейкоциты в моче, х' <i>Leukocytes in urine, x'</i>	2,85	1,01	0,00 – 3,00
Лейкоциты в СПЖ, х' <i>Leukocytes in EPS, x'</i>	4,06	1,05	≤ 10,00
Объём простаты, см ³ <i>Prostate volume, cm³</i>	34,19	5,07	≤ 25,00 – 30,00
Qmax, мл/с <i>Qmax, ml/s</i>	14,18	2,40	> 15,00
Остаточная моча, мл <i>Residual urine, ml</i>	24,15	10,11	< 50,00
Шкала IPSS <i>IPSS scale</i>			
Ирритативные симптомы, баллы <i>Irritative symptoms, score</i>	8,87	3,06	0 – 7 — лёгкая (mild)
Обструктивные симптомы, баллы <i>Obstructive symptoms, score</i>	2,61	1,35	8 – 19 — умеренная (moderate)
Суммарно, баллы <i>Total score</i>	11,51	4,13	≥ 20 — тяжёлая (severe)

Примечание. Тс — общий тестостерон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ПСА — простатспецифический антиген; СПЖ — секрет предстательной железы; IPSS — шкала International Prostatic Symptom Score

Note. Tc — total testosterone; FSH — follicle-stimulating hormone; LH — luteinizing hormone; PSA — prostate-specific antigen; EPS — expressed prostatic secretion; IPSS — International Prostatic Symptom Score scale

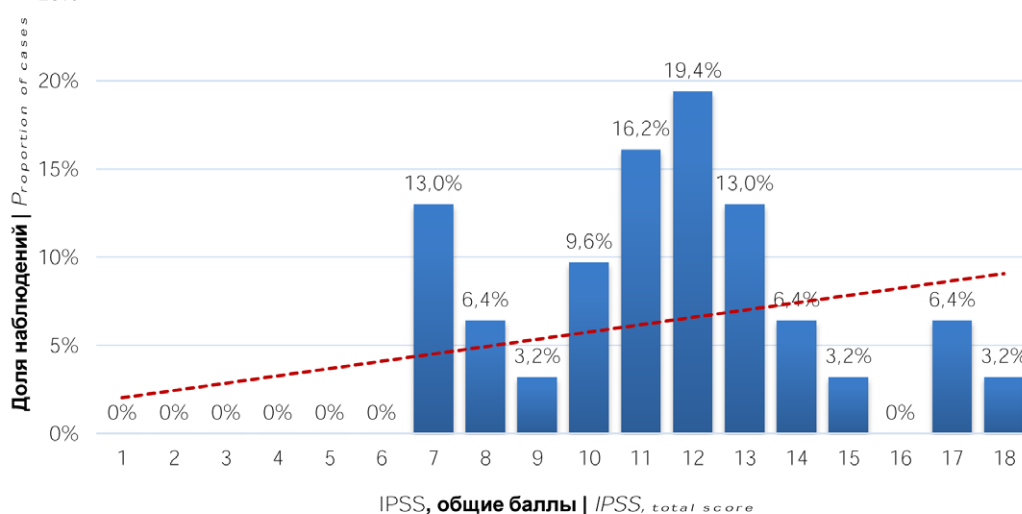


Рисунок 1. Распределение пациентов по баллам шкалы IPSS (общая сумма баллов)
Figure 1. Distribution of patients by IPSS scores (total scores)

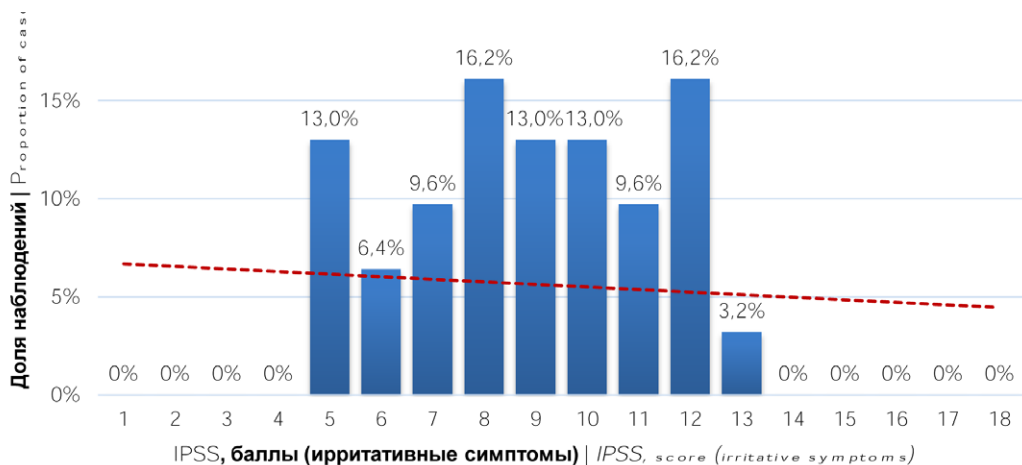


Рисунок 2. Распределение пациентов по баллам шкалы IPSS (ирритативная симптоматика)
Figure 2. Distribution of patients by IPSS scores (irritative symptoms)

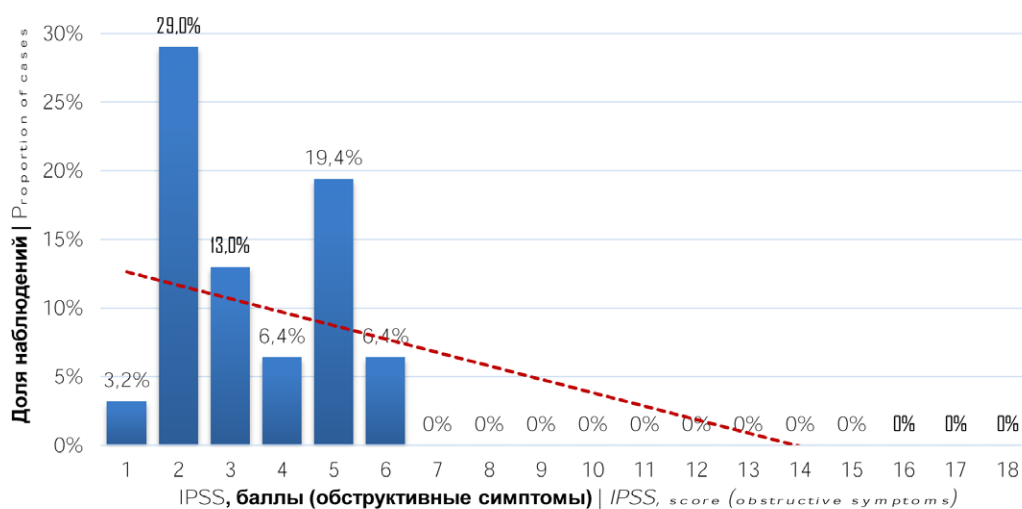


Рисунок 3. Распределение пациентов по баллам шкалы IPSS (обструктивная симптоматика)
Figure 3. Distribution of patients by IPSS scores (obstructive symptoms)

нмоль/л, у 18 (58,1%) — ниже 8 нмоль/л. Повышение уровня ФСГ выше нормативных значений было отмечено у 5 (16,1%) мужчин, ЛГ и пролактина — у 9 (29,0%) и 5 (16,1%) мужчин соответственно. Снижение уровня эстрадиола ниже референсного значения было выявлено у 6 (19,4%) мужчин.

УЗИ простаты выявило гиповаскулярные участки в 24 (77,4%) наблюдениях: 11 (35,5%) — односторонняя локализация, 13 (41,9%) — двусторонняя локализация (рис. 4А). У 8 (25,8%) обследуемых они располагались в транзитной зоне, у 4 (12,9%) — в центральной зоне, и у 12 (38,7%) пациентов были затронуты обе зоны простаты. Кроме того, у 21 (67,7%) пациента имел место фиброз простаты, причём у 7 (22,6%) пациентов фиброзный процесс был выявлен в одной доле простаты, а у 14 (45,2%) пациентов — в двух долях (рис. 4В, 4С).

Обсуждение

В современной литературе скудно освещены патогенетические механизмы развития нежелательных явлений вследствие длительного приёма ПТ, в том числе со стороны мочевых путей и репродуктивных органов. Однако известно, что патогенез СНМП на фоне дефицита Тс имеет сложные нейроэндокринные механизмы, главенствующую роль среди которых играет эндотелиальная дисфункция. При дефиците Тс отмечаются снижение или полная утрата способности эндотелиальных клеток сосудов организма обеспечивать адекватный синтез сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, определяющих структурно-функциональную целостность эндотелия и профилактические антиатерогенные эффекты [15, 16]. Также доказано, что функциональная активность детрузора, простаты и уретры снижается при дефиците Тс. Как известно, в условиях длительного снижения уровня Тс в сыворотке крови нарушается синтез оксида азота (NO) в нейроэндотелии сосудов, что приводит к стойкому спазму стенки сосудов различных органов и систем, что в свою очередь способствует развитию сначала гемической, а затем и клеточно-тканевой гипоксии. Развивающаяся далее локальная и системная ишемия, в частности тазовая, ведущая к гипоксии тазово-уретро-простатической зоны, рассматривается важнейшим индуктором СНММ [13].

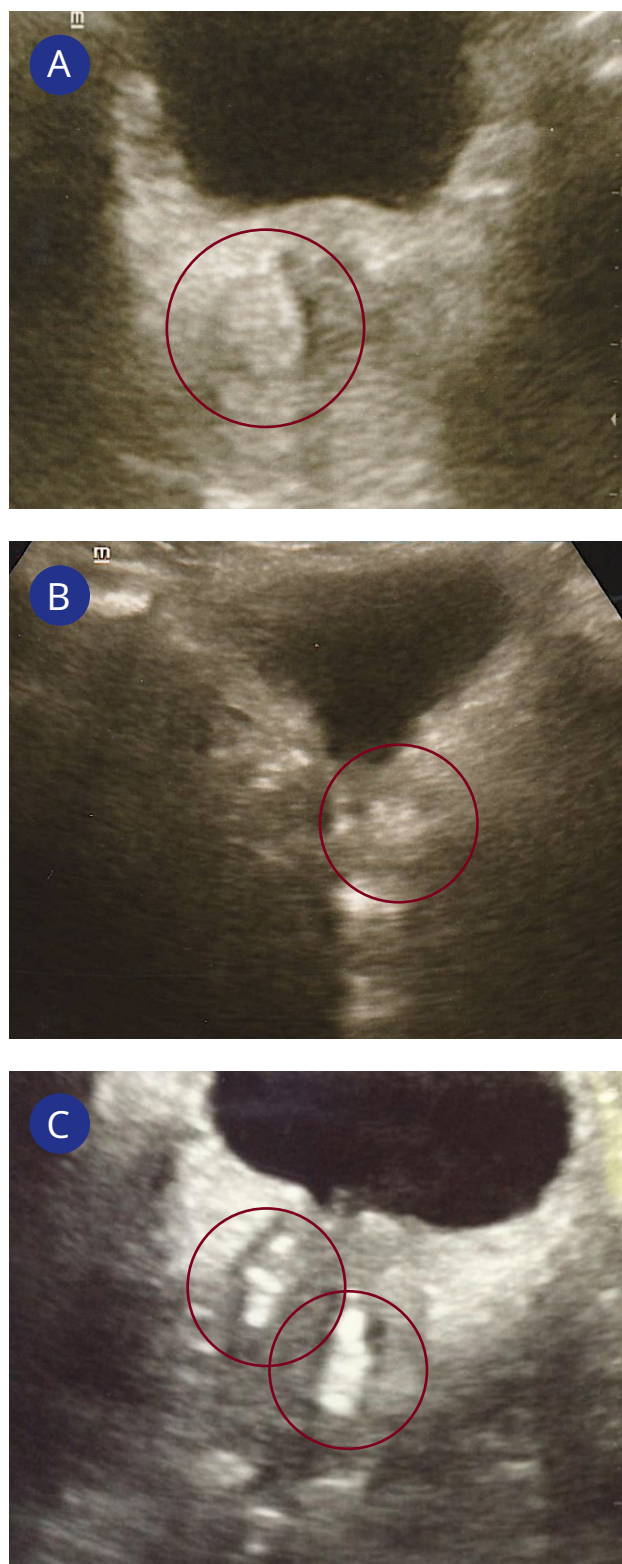


Рисунок 4. Сонограммы предстательной железы: А — гиповаскулярный участок в правой доле простаты; В — фиброз в левой доле простаты; С — фиброз в обеих долях простаты

Figure 4. Prostate ultrasound scans: A — low blood flow area in the prostate right lobe; B — fibrosis in the prostate left lobe; C — fibrosis in prostate both lobes

СНМП является важной детерминантой качества жизни мужчин в любом возрастном периоде [17, 18]. В нашем исследовании мужчины, длительно принимавшие ПТ в немедицинских целях, в преобладающем большинстве случаев (87,1%) были молодого возраста (18 – 44 лет). Регистрируемые у них СНМП во всех наблюдениях носили ирритативный характер, а в 24 (77,4%) случаях сочетались с симптомами опорожнения. Сумма баллов ирритативных симптомов у 22 (71,0%) пациентов была > 7 баллов, и лишь у 9 (29,0%) — от 5 – 7 баллов, тогда как сумма баллов обструктивных симптомов у обследованных мужчин была < 7. При этом у 77,4% пациентов в простате регистрировали гиповаскулярные и аваскулярные участки, являющиеся УЗ-признаками ишемии и в последующем служащие, возможно, инициатором клинической манифестации СНМП. Также, у 29,0% мужчин, помимо снижения уровня Тс, регистрировали снижение других составляющих гормональ-

ного статуса, которые являются важными звеньями функционирования мочевых путей и репродуктивных органов.

Заключение

У мужчин, длительно применяющих ПТ в немедицинских целях, развивается вторичный гипогонадизм, сопровождающийся нежелательными явлениями со стороны мочевыводящих путей и органов репродуктивной системы. Одним из нежелательных явлений, ухудшающим качество жизни мужчин после отмены приёма ПТ, являются СНМП, которые в большинстве случаев носят ирритативный характер и, как правило, обусловлены развитием гиповаскулярных и аваскулярных изменений в транзитной и центральной зонах предстательной железы, что необходимо учитывать при назначении терапии. Кроме того, в отношении данных пациентов должна разрабатываться система лечебных мер, носящая междисциплинарный характер.

Литература / References

1. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D; European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2737-45. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1972>
2. Коган М.И., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Белоусов И.И., Ибишев Х.С. *Тестостерон: от сексуальности к метаболическому контролю*. Ростов-на-Дону: Феникс; 2017. Kogan MI, Vorobiev SV, Khripun IA, Belousov II, Ibishev KhS. *Testosterone: from sexuality to metabolic control*. Rostov-on-Don: Phoenix; 2017 (In Russ.)
3. Гусова З.Р., Дзантиева Е.О. Роль висцерального ожирения и дефицита тестостерона в формировании метаболических нарушений у мужчин. *Вестник урологии*. 2019;7(3):14-22. Gusova Z.R., Dzantieva E.O. Importance of Visceral Obesity and Testosterone Deficiency in the formation of metabolic disorders in men. *Urology Herald*. 2019;7(3):14-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-14-22>
4. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Проценко А.А., Шишонкова Н.С. Эректильная дисфункция как следствие психологических и соматических заболеваний у мужчин разных возрастных групп. *Тенденции развития науки и образования*. 2020;61(1) 44-47. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A., Protsenko A.A., Shishonkova N.S. Erectile dysfunction because of psychological and somatic diseases in men of different age groups. *Trends Dev Sci Edu.* 2020;61(1) 44-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.18411/lj-05-2020-11>
5. Мехтиев Т.В., Мамедов М.Н. Лечение возрастного андрогенного дефицита у больных сахарным диабетом 2 типа. *Курортная медицина*. 2015;2:122-6. Mekhtiev TV, Mamedov MN. Treatment of age androgen deficiency with patients suffering from diabetes type 2. *Resort medicine*. 2015;2:122-6. (In Russ.) eLIBRARY ID: 24284561 EDN: ULKXBT
6. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Белоусов И.И., Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Коган М.И. Генетические аспекты формирования нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(4):339-43. Khripun IA, Vorobyev SV, Morgunov MN, Belousov II, Dzantieva EO, Gusova ZR, Ibishev KhS, Kogan MI. The genetic aspects of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical News of North Caucasus*. 2015;10(4):339-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10083>
7. Коган М.И., Ибишев Х.С. Вторичный гипогонадизм у больных с повреждением мочеиспускательного канала. *Consilium Medicum*. 2007;9(4):50-54. Kogan MI, Ibishev KhS. Secondary hypogonadism in patients with damage to the urethra. *Consilium Medicum*. 2007;9(4):50-54. (In Russ.) <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92348>
8. Ибишев Х.С., Прокоп Я.О. Новая коронавирусная инфекция: возможно ли влияние на репродуктивное здоровье мужчин? *Вестник урологии*. 2022;10(1):128-134. Ibishev K.S., Prokop J.O. New coronavirus disease 2019 (COVID-19): Is there an impact on male reproductive health. *Urology Herald*. 2022;10(1):128-134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-128-134>

Information about the authors

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

Владислав Андреевич Шарбачиев — врач уролог
ГБУЗ СК «Шпаковская РБ»
г. Михайловск, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-9832-8148X>
e-mail: vlad44405@mail.ru

Андрей Иванович Палёный — ассистент кафедры
ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО РостГМУ Минз-
драва России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-9731-0800>
e-mail: paleoniy@mail.ru

Магомед-Хаджи Магомедович Ужахов — 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/0000-0001-7912-2649>
[e-mail: magaamaga@mail.ru](mailto:magaamaga@mail.ru)

Анита Джамалайловна Межидова — врач ультразвуковой диагностики Ростовской клинической больницы ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-6473-5853>
e-mail: dranita24@mail.ru

Khalid S. Ibishev — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc. Prof. (Docent);
Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health
(with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov
State Medical University
Rostov-on-Don, Russia
<http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>
e-mail: ibishev22@mail.ru

Vladislav A. Sharbabchiev — M.D., Urologist, Shpakovskaya Regional Hospital
Mikhailovsk, Russia
<http://orcid.org/0000-0002-9832-8148X>
e-mail: vlad44405@mail.ru

Andrey I. Paleny — M.D., Assistant, Dept. of Ultrasound
Diagnostics, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russia
<http://orcid.org/0000-0002-9731-0800>
e-mail: paleoniy@mail.ru

Magomed-Khadzhi M. Uzhakhov — 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/0000-0001-7912-2649>
e-mail: magomags@mail.ru

Anita D. Mezhidova — M.D., Ultrasound Practitioner,
Rostov-on-Don Southern District Medical Center — Federal
Medical and Biological Agency
Rostov-on-Don, Russia
<http://orcid.org/0000-0002-6473-5853>
e-mail: dranita24@mail.ru



Оценка обсеменённости и тяжести морфологических изменений простаты при инфицировании её различными титрами уропатогенов: экспериментальное исследование

© Михаил И. Коган, Руслан С. Исмаилов, Сергей С. Тодоров, Юлия Л. Набока, Ирина А. Гудима

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

Аннотация

Введение. Установлено в экспериментальной модели, что некоторые представители кластеров коагулазонегативных стафилококков (*Staphylococcus haemolyticus*) и анаэробов (*Peptococcus niger*) вызывают развитие острого воспалительного процесса в простате при инокуляции в титре 10^3 КОЕ/мл. Вместе с тем опубликованы данные, свидетельствующие о патогенном потенциале данных микроорганизмов в инфицирующей дозе 10^2 КОЕ/мл, но подтверждённом в модели острого обструктивного пиелонефрита. Также определены особенности формирования воспалительной реакции на различных сроках, которые требуют детальной верификации и сопоставительной характеристики с таковыми при инфицировании каузативным уропатогеном (*Escherichia coli*).

Цель исследования. Осуществить по результатам эксперимента следующее: 1) оценку взаимосвязи между динамикой показателей обсеменённости и степенью патоморфологических изменений тканей простаты при инфицировании различными уропатогенами в титре 10^3 КОЕ/мл; 2) оценку степени обсеменённости и выраженности гистологических изменений тканей простаты на 7-е сутки наблюдения при трансуретральном инфицировании различными уропатогенами в субпатогенном титре 10^2 КОЕ/мл; 3) принципиальный сопоставительный анализ показателей обсеменённости и выраженности воспалительных изменений на 7-е сутки наблюдения после инокуляции различных уропатогенов в титрах 10^2 и 10^3 КОЕ/мл.

Материалы и методы. Исследование на лабораторных животных проведено с использованием протоколов FELASA и ARRIVE. Экспериментальные особи — 20 кроликов «New Zealand». Уропатогены — *E. coli*, *S. haemolyticus* и *P. niger*. Инфицирующие концентрации — $10^{2,3}$ КОЕ/мл. Методика инокуляции уропатогена — топическая трансуретральная. Рандомизация — все лабораторные животные были распределены на 4 группы в зависимости от уропатогена (3 — экспериментальные, 1 — контрольная). Сроки наблюдения — 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки для титра 10^3 КОЕ/мл, и 7-е сутки — для титра 10^2 КОЕ/мл, по прошествии которых выполняли эвтаназию и аутопсию с извлечением урогенитального органокомплекса. Далее из различных участков простаты формировали биоптаты. Проводили культуральное и гистологическое исследования тканей простаты стандартными методами и микроскопическую фиксацию изменений. Анализ результатов проводили с помощью программ Statistica 10.2 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) и GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA) методами описательной и непараметрической статистики.

Результаты. Обсеменённость ткани простаты определена во всех случаях инфицирования с наличием различий ($p < 0,05$) в некоторых показателях между группами *E. coli* и *P. niger* на различных сроках наблюдения, но только в случае инокуляции тестируемого титра 10^3 КОЕ/мл. Гистологическая оценка тканей после инокуляции 10^3 КОЕ/мл верифицировала наличие острых деструктивных изменений в простате с первых суток наблюдения, совокупно более выраженных в группах *S. haemolyticus* и *E. coli*. Тем не менее, схожие особенности развития воспалительного процесса в виде гиперэозинофильной инфильтрации на ранних сроках и выраженной конгестии простатических желёз определены в группах *S. haemolyticus* и *P. niger*. Сопоставление трендов динамического изменения показателей контаминации (подъём / спад) и тяжести патологических изменений (усиление / разрешение) в тканях простаты на установленных сроках наблюдения показало наличие относительной синхронизации тенденций (с 1-х по 7-е сутки) в группах *S. haemolyticus* и *P. niger*, и полной — в группе *E. coli*. При сравнении медианных показателей микробной нагрузки простаты на 7-е сутки наблюдения не выявлено межгрупповых ($p > 0,05$) различий как в случаях инфицирования титром 10^3 КОЕ/мл, так и при сопоставлении с данными обсеменённости для тестового титра 10^2 КОЕ/мл на аналогичном сроке наблюдения. Вместе с тем при инфицировании *E. coli* и *S. haemolyticus* в субпатогенной концентрации 10^2 КОЕ/мл зафиксированы воспалительные изменения, имеющие слабовыраженный диффузный характер,

по отношению к таковым после инокуляции данных патогенов в титре 10^3 КОЕ/мл. В свою очередь, *P. niger* индуцировал развитие низкоинтенсивной фокусной альтерации в единичных участках тканей простаты.

Заключение. Детальный анализ результатов культурального и гистологического исследований показал, что *E. coli*, *S. haemolyticus* и *P. niger* обладают значимым патогенным потенциалом в инфицирующей концентрации 10^3 КОЕ/мл. В свою очередь, при уменьшении титра до 10^2 КОЕ/мл, *E. coli* и *S. haemolyticus* сохраняют свой патогенный потенциал, но выраженность воспалительной реакции существенно снижается. Также установлено, что изменение бактериальной обсеменённости влияет на выраженность воспалительного процесса во всех группах в течение семи суток наблюдения при данной тестируемой концентрации.

Ключевые слова: простатит; бактерии; инфекция; обсеменённость; гистопатология; *Escherichia coli*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Peptococcus niger*; экспериментальное моделирование

Аббревиатуры: баллы (б.); группа (Г), коагулазонегативные стафилококки (КоНС); колониеобразующие единицы на миллилитр (КОЕ/мл); лабораторные животные (ЛЖ); простата (Пр); сутки (сут.); хронический бактериальный простатит (ХБП)

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90068. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на основании ознакомления с предоставленными материалами дизайна и плана реализации эксперимента (Протокол № 16/17 от 05 октября 2017 года). **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 (CETS 123), Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных (FELASA), Международным советом по науке о лабораторных животных (ICLAS), Руководством по отчетности об исследованиях на животных (ARRIVE). **Вклад авторов.** М.И. Коган – научное руководство, концепция и дизайн исследования, анализ данных, научное редактирование, критический обзор; Р.С. Исмаилов – дизайн исследования, проведение эксперимента, сбор и анализ данных, обзор литературы, написание текста рукописи; С.С. Тодоров – работа с биологическим материалом, сбор, анализ и интерпретация данных, научное редактирование; Ю.Л. Набока – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование; И.А. Гудима – работа с биологическим материалом, сбор и анализ данных. **✉ Корреспондирующий автор:** Руслан Самедович Исмаилов; e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com **Поступила в редакцию:** 03.04.2022. **Принята к публикации:** 12.07.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Коган М.И., Исмаилов Р.С., Тодоров С.С., Набока Ю.Л., Гудима И.А. Оценка обсеменённости и тяжести морфологических изменений простаты при инфицировании её различными титрами уропатогенов: экспериментальное исследование. *Вестник урологии*. 2022;10(3):13-27. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-13-27.

The microbial load and the severity of morphological changes in the prostate during infection with various titers of uropathogens: a comparison of data from an animal model study

© Mikhail I. Kogan, Ruslan S. Ismailov, Sergey S. Todorov, Yulia L. Naboka, Irina A. Gudima

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

Abstract

Introduction. It has been established in an animal model that coagulase-negative staphylococci (*Staphylococcus haemolyticus*) and anaerobes (*Peptococcus niger*) cause the development of an acute inflammatory process in the prostate when inoculated with 10^3 CFU/ml. At the same time, data have been published indicating the pathogenic potential of these microorganisms on a titer of 10^2 CFU/ml. But it was confirmed for the model of acute obstructive pyelonephritis. In addition, the characteristics of the formation of the inflammatory response at different times were determined, which require detailed verification and comparative characteristics with those during infection with a causative uropathogen (*Escherichia coli*).

Objective. Based on the results of the experiment, to carry out: 1) an evaluation of the relationship between the dynamics of microbial load and the degree of pathomorphological changes in prostate tissues during infection with various uropathogens in a titer of 10^3 CFU/ml; 2) an evaluation of the degree of microbial load and severity of histological changes in prostate tissues on follow-up day 7 with transurethral infection with various uropathogens in a subpathogenic titer of 10^2 CFU/ml; 3) a fundamental comparative analysis of the indicators of contamination and the severity of inflammatory changes on follow-up day 7 after the inoculation of various uropathogens in titers of 10^2 and 10^3 CFU/ml.

Materials and methods. The animal model was performed using the FELASA and ARRIVE guidelines. Lab animals: 20 New Zealand rabbits. Uropathogens: *E. coli*, *S. haemolyticus*, and *P. niger*. Infectious titers: $10^{2.3}$ cfu/ml. Uropathogen

inoculation technique: topical transurethral. Randomization: all laboratory animals were divided into 4 groups depending on the uropathogen (3 experimental, 1 control). Follow-up periods: day 1, 3, 7 and 14 for a titer of 10^3 CFU/ml, and day 7 for a titer of 10^2 CFU/ml. At the end of the follow-up, euthanasia and autopsy were performed with the extraction of the urogenital organ complex. Hereafter, biopsies were taken from various parts of the prostate. Cultural and histological studies of prostate tissues were carried out using standard methods. The results were analyzed using Statistica 10.2 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) and GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA) programs through descriptive and nonparametric statistics.

Results. Bacterial contamination of prostate tissue was determined in all cases of infection with differences ($p < 0.05$) in some indicators between the *E. coli* and *P. niger* groups at different observation periods, but only in the case of inoculation of the test titer of 10^3 CFU/ml. Histological evaluation of prostate tissues after inoculation with 10^3 CFU/ml verified the presence of acute destructive changes in the prostate from the follow-up day 1, which were more pronounced in the *S. haemolyticus* and *E. coli* groups. However, similar characteristics of the development of the inflammatory process in the form of hyper-eosinophilic infiltration in the early stages and pronounced congestion of the prostatic glands were identified in the *S. haemolyticus* and *P. niger* groups. Comparison of trends in dynamic changes of microbial load (rise / decline) and severity of pathological changes (increase / resolution) in prostate tissues in established follow-up periods showed the presence of relative synchronization of trends (from days 1 to 7) in the *S. haemolyticus* and *P. niger* groups, and complete synchronization in the *E. coli* group. When comparing the median microbial load of the prostate on the follow-up day 7, no intergroup ($p > 0.05$) differences were found both in cases of infection with a titer of 10^3 CFU/ml, and when compared with the data on contamination for a test titer of 10^2 CFU/ml, at the same time observations. At once, when *E. coli* and *S. haemolyticus* were infected at a subpathogenic titer of 10^2 CFU/ml, inflammatory changes were recorded that had a mild diffuse character, in relation to those after inoculation of these pathogens in a titer of 10^3 CFU/ml. In turn, *P. niger* induced the development of low-intensity focal alteration in isolated areas of prostate tissues.

Conclusions. Detailed analysis of culture and histological data showed that *E. coli*, *S. haemolyticus* and *P. niger* have significant pathogenic potential at titer of 10^3 CFU/ml. In turn, when the titer decreases to 10^2 CFU/ml, *E. coli* and *S. haemolyticus* retain their pathogenic potential, but the severity of the inflammatory reaction is significantly reduced. It was also found that a change in bacterial contamination affects the severity of the inflammatory process in all groups during seven follow-up days at a given test titer.

Keywords: prostatitis; bacteria; infection; microbial load; histopathology; *Escherichia coli*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Peptococcus niger*; animal model

Abbreviations: coagulase-negative staphylococci (CoNS); colony-forming units per milliliter (CFU/ml); chronic bacterial prostatitis (CBP); day (d), group (G); laboratory animals (LA); prostate (Pr)

Financing. The reported study was funded by RFBR, project number 19-315-90068. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests. **Ethical statement.** The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (Protocol No. 16/17 signed October 05, 2017). **Compliance with the rules of bioethics.** The study was carried out in accordance with the Ethical standards for the care of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Research and Other Scientific Purposes (CETS 123), the Federation of European Associations for the Laboratory Animal Science (FELASA) and the International Council for the Laboratory Animal Science (ICLAS), the Animal Research Reporting Guidelines (ARRIVE). **Authors' contribution.** M.I. Kogan – supervision, research conception, research design development, data analysis, scientific editing, critical review; R.S. Ismailov – research design development, experimental modelling, data acquisition, data analysis, literature review, drafting the manuscript; S.S. Todorov – processing of biological samples, data acquisition, data analysis and interpretation, scientific editing; Yu.L. Naboka – research conception, research design development, data acquisition, data analysis and interpretation, scientific editing; I.A. Stroganov – processing of biological samples, data acquisition, data analysis and interpretation. ✉ **Corresponding author:** Ruslan Samedovich Ismailov; e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com **Received:** 04/03/2022. **Accepted:** 07/12/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Kogan M.I., Ismailov R.S., Todorov S.S., Naboka Yu.L., Gudima I.A. The microbial load and the severity of morphological changes in the prostate during infection with various titers of uropathogens: a comparison of data from an animal model study. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):13-27. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-13-27.

Введение

Релевантными исследованиями показано, что при хроническом бактериальном простатите (ХБП) в достаточно значительном количестве случаев, помимо *Escherichia coli*, в изолятах выделяются бактерии, которые относят как к каузативным, так и к дебатированным микроорганизмам [1]. A. Trichieri et al. (2021) при ретроспективной оценке результатов культурального

исследования секрета простаты, эякулята, средней и постмассажной порций мочи у пациентов с ХБП ($n = 924$) из семи стран в 31,0% случаев выявили *E. coli*, а в 13,0% наблюдений — *Staphylococcus species* [2]. В более ранней публикации K. Stamatiou et al. (2017) при анализе данных бактериологического исследования образцов секрета простаты и средней порции мочи определили, что у пациентов с первичным

(n = 253) ХБП *E. coli* была идентифицирована в 90 изолятах (69 моновариантов / 21 полимикробных образцов) и микст коагулазонегативных стафилококков (КоНС) *Staphylococcus haemolyticus* + *Staphylococcus hominis* — в 71 изоляте (46 / 25 образцов, соответственно). При рецидивирующем (n = 137) ХБП *E. coli* была верифицирована в 52 изолятах (35 / 17 образцов, соответственно), а микст *S. haemolyticus* + *S. hominis*, соответственно, — в 37 изолятах (18 / 19 образцов, соответственно) [3]. Таким образом, КоНС в значительном количестве случаев выделяется у пациентов, страдающих ХБП. Однако в представленных работах и ряде более ранних публикаций отсутствует информация о верификации анаэробной флоры в связи с использованием стандартного метода культурального исследования, хотя клиническими работами подтверждено, что анаэробы оказывают значительное влияние на тяжесть течения и выраженность симптоматики при ХБП [4]. Несомненно, что такая ограниченность применения современных сред и систем для культивирования и детекции анаэробных бактерий связана с недостаточной информированностью исследователей в отношении патогенного потенциала данной группы бактерий.

Несмотря на значительную частоту выявления КоНС у пациентов с простатитоподобными симптомами, представители этого кластера остаются в статусе дебатруемых. Однако в предшествующей экспериментальной серии исследований нами было установлено, что некоторые дискуссионные микроорганизмы из кластера КоНС (*S. haemolyticus*) наряду с представителями анаэробов (*Peptococcus niger*) могут вызывать развитие острого воспаления в тканях простаты (Пр) лабораторных животных при инокуляции титром 10^3 КОЕ/мл, не расцениваемым в качестве патогенного в клинической практике при диагностике бактериального простатита [5, 6]. В свою очередь, в схожем экспериментальном моделировании острого обструктивного пиелонефрита на лабораторных животных исследователями было показано, что аэробы *E. coli*, *S. haemolyticus* и анаэробы *Eubacterium* spp. не только в общепризнанных титрах, но и в субпатогенной инфицирующей дозе 10^2 КОЕ/мл способны вызывать развитие значительной острой альтерации как в кортикальном и медуллярном слоях почечной

паренхимы, так и в стенке лоханки с первых суток (сут.) наблюдения [7]. Учитывая полученные в предшествующей серии данные и принимая во внимание результаты моделирования обструктивного пиелонефрита, исследовательский коллектив расширил дизайн эксперимента и определил дальнейшие задачи по оценке микробной нагрузки и воспалительных изменений в Пр при инфицировании субпатогенным титром и ранних сроках наблюдения соответствующим тестируемым спектром уропатогенов (*E. coli*, *S. haemolyticus* и *P. niger*). Кроме того, при анализе данных предыдущего цикла моделирования бактериального простатита были выявлены отличительные особенности формирования воспалительного процесса в Пр на установленных сроках наблюдения при инфицировании дебатруемыми штаммами в дозе 10^3 КОЕ/мл по отношению к таковому в случае инокуляции соответствующим титром *E. coli*, которые требуют детальной верификации для последующего сопоставления с показателями и изменениями, зафиксированными в результате инокуляции титра 10^2 КОЕ/мл.

Цель исследования. Осуществить по результатам эксперимента следующее: 1) оценку взаимосвязи между динамикой показателей обсеменённости и степенью патоморфологических изменений тканей простаты при инфицировании различными уропатогенами в титре 10^3 КОЕ/мл; 2) оценку степени обсеменённости и выраженности гистологических изменений тканей простаты на 7-е сут. наблюдения при трансуретральном инфицировании различными уропатогенами в субпатогенном титре 10^2 КОЕ/мл; 3) принципиальный сопоставительный анализ показателей обсеменённости и выраженности воспалительных изменений на 7-е сут. наблюдения после инокуляции различных уропатогенов в титрах 10^2 и 10^3 КОЕ/мл.

Материалы и методы

Этическое заявление. Эксперимент на лабораторных животных (ЛЖ) разработан и проведён в соответствии с отечественными руководствами и рекомендациями [8, 9, 10, 11]. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на основании плана реализации эксперимента (протокол № 16/17 от 05.10.2017 года).

Лабораторные животные. 20 половозрелых кроликов *New Zealand*, масса: 3200 – 4100 г., возраст: 34 – 40 месяцев.

Уропатогены. Штаммы *E. coli* (штамм №32), *S. haemolyticus* (штамм №28), *P. niger* (штамм №7) выделены из биоматериала (после пробы Meares-Stamey) пациентов с верифицированным простатитом II категории (NIH-NIDDK Classification System, 1999) посредством расширенного культурального исследования на 12-ти питательных средах по разработанной методике (патент RU 2452774 С1 № 2011103414/10 от 31.01.2011).

Рандомизация. На постадаптационном этапе (7 дней) с целью минимизации ошибок отбора (selection bias) лабораторные животные (ЛЖ) были случайным образом распределены на 4 группы (Г) с группировкой по инфицирующему уропатогену (табл. 1). С целью снижения количества ошибок, связанных с ходом эксперимента и снижения риска искажения результатов (performance bias), на постинфекционном этапе группу экспериментаторов «ослепляли» посредством присвоения уникального идентификационного кода каждой инфицированной особи.

Этапы экспериментального моделирования простатита, вивисекции и подготовки биоптатов наряду с методиками культурального и гистологического исследований тканей Пр детально описаны в предшествующих исследованиях [5, 12]. Инокулируемые титры уропатогенов: $10^{2,3}$ КОЕ/мл; контроль — Sol. NaCl 0,9%. Сроки наблюдения — 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сут. для титра 10^3 КОЕ/мл, и 7-е сут. — для титра 10^2 КОЕ/мл.

С целью оценки и сопоставления тяжести патоморфологических изменений, зафиксированных в Пр, нами введена балльная система представления выраженности патогистологических изменений в номинальной шкале при визуальном осмотре 5-ти полей микропрепарата на увеличении $\times 200$: 0 баллов (б.) — отсутствие патологического изменения (признака) / невозможно достоверно оценить наличие изменения (признака); 1 б. — незначительно / минимально выраженная изменения (признак); 2 б. — умеренно-выраженные изменения (признак); 3 б. — максимально выраженные изменения (признак).

С целью минимизации ошибок детекции (detection bias) на этапах формирования биоптатов проводили их шифрование для «ослепления» персонала, проводящего культуральное и гистологическое исследования.

Методы статистического анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.2 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) и GraphPad Prism 9 by Dotmatics («GraphPad Software» Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA). Тесты Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова показали отсутствие нормального распределения показателей. В связи с этим описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля) — в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Сравнение переменных в независимых выборках выполнено посредством непараметрических статистических методов one-way ANOVA Kruskal-Wallis H test с Dunn's post-hoc тестом. Принятый уровень

Таблица 1. Матрица группового распределения лабораторных животных
Table 1. Matrix of group distribution of laboratory animals

Группы Groups	Уропатоген Uropathogen	Инокулируемые титры, КОЕ/мл Inoculated titers, CFU/ml				
		10 ²	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³
		Сутки вскрытия Day of autopsy				
		7	1	3	7	14
Группа 1 Group 1	<i>E. coli</i>	1*	1	1	1	1
Группа 2 Group 2	<i>S. haemolyticus</i>	1	1	1	1	1
Группа 3 Group 3	<i>P. niger</i>	1	1	1	1	1
Группа 4 Group 4	Sol. NaCl 0.9%	1	1	1	1	1

Примечание. КОЕ/мл — колониеобразующие единицы на миллилитр; к — контроль; * — особь
Note. CFU/ml — colony forming units per milliliter; c — control; * — individual

достоверности $p < 0,05$. Титровые показатели (10^n КОЕ/мл) в тексте обозначены в виде десятичного логарифма n (n lgКОЕ/мл), где n — степень обсеменённости.

Результаты

Анализ данных культурального исследования. Обсеменённость тестируемыми микроорганизмами биоптатов Пр зафиксирована во всех наблюдаемых случаях в группах (Г) 1, 2 и 3 (табл. 2). В Г4 (кон-

троль) верифицирована резидентная микрофлора, представленная таксонами *Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.* в виде моно- и бикомпонентных микробных ассоциаций в титрах от 1 до 3 lgКОЕ/мл.

Ни в одной из тестируемых групп не определено медианных значений микробной нагрузки биоптатов < 2 lgКОЕ/мл и > 7 lgКОЕ/мл. Анализ частотных медианных показателей обсеменённости показал,

Таблица 2. Показатели обсеменённости тканей простаты в исследуемых группах
Table 2. Indicators of microbial load of prostate tissues in groups

Группы Groups	Биоптаты Biopsy cores	Инокулируемые титры, lgКОЕ/мл Inoculated titers, lgCFU/ml					Σ Me [LQ; UQ] 1A — 1D*, lgКОЕ/мл lgCFU ml
		2.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
		Сутки вскрытия Day of autopsy					
		7	1*	3*	7*	14*	
Группа 1 Group 1 (<i>E. coli</i>)	1A	4.00	4.00	5.00	7.00	2.00	5.00* [4.00; 5.75]
	1B	4.00	4.00	5.00	6.00	4.00	
	1C	5.00	4.00	5.00	6.00	3.00	
	1D	6.00	5.00	6.00	5.00	5.00	
	Me [LQ; UQ]	4.50 ↑	4.00 ↑	5.00 ↑	6.00 ↑	3.50 ↑	
	1A — 1D	[4.00; 5.75]	[4.00; 4.75]	[5.00; 5.75]	[5.25; 6.75]	[2.25; 4.75]	
Группа 2 Group 2 (<i>S. haemolyticus</i>)	1A	5.00	4.00	5.00	4.00	5.00	5.00 [4.00; 5.00]
	1B	5.00	5.00	6.00	5.00	4.00	
	1C	5.00	5.00	6.00	4.00	5.00	
	1D	4.00	5.00	3.00	4.00	4.00	
	Me [LQ; UQ]	5.00 ↑	5.00 ↑	5.50 ↑	4.00 ↑	4.50 ↑	
	1A — 1D	[4.25; 5.00]	[4.25; 5.00]	[3.50; 6.00]	[4.00; 4.75]	[4.00; 5.00]	
Группа 3 Group 3 (<i>P. niger</i>)	1A	3.00	5.00	4.00	4.00	4.00	4.00* [3.00; 4.75]
	1B	4.00	5.00	4.00	3.00	3.00	
	1C	4.00	5.00	3.00	5.00	3.00	
	1D	4.00	4.00	2.00	3.00	2.00	
	Me [LQ; UQ]	4.00 ↑	5.00 ↑	3.50 ↑	3.50 ↑	3.00 =	
	1A — 1D	[3.25; 4.00]	[4.25; 5.00]	[2.25; 4.00]	[3.00; 4.75]	[2.25; 3.75]	

Примечание:

- 1) Биоптаты: 1A — дистальная части простаты; 1B — пограничный участок между простатой и препростатой; 1C — проксимальная часть простаты (пропростата); 1D — латеральная части простаты в области семенного бугорка (парапростата)
- 2) Me [LQ; UQ] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; lgКОЕ/мл — десятичный логарифм из колониеобразующих единиц на мл (КОЕ/мл), где n представлено вместо 10^n ; ($\uparrow/\downarrow$) — изменение величин обсеменённости по отношению к стартовой инфицирующей дозе; * — суммарный медианный титр для инфицирования 3.00 lgКОЕ/мл, 1 – 14 сутки
- 3) Утолщенной рамкой разграничен каждый случай; * — $p = 0.022$ (K-W test & Dunn's post-hoc test)

4)  Тепловая карта (heat-map) степени обсеменённости

Note:

- 1) Biopsy cores: 1A — distal part of the prostate; 1B — border area between the prostate and prostate; 1C — proximal part of the prostate (proprostate); 1D — lateral part of the prostate around of the seminal tubercle (paraprostate)
- 2) Me [LQ; UQ] — median [lower quartile; upper quartile]; lgCFU/ml is the decimal logarithm of colony forming units per ml (CFU/ml), where n is represented instead of 10^n ; ($\uparrow/\downarrow$) — the change in microbial load values in relation to the starting infectious dose; * — summarized median titer for infection 3.00 lgCFU/ml, days 1 – 14
- 3) A bold box delimits each case; * — $p = 0.022$ (K-W test & Dunn's post-hoc test)

4)  Heat-map of the severity of microbial load

что в Г1 в 35,0% случаев микробная нагрузка биоптатов составила 5 lgKOE/мл, в Г2 — в 50,0% наблюдений на уровне 5 lgKOE/мл, и в Г3 — в 40,0% случаев на уровне 4 lgKOE/мл, соответственно (рис. 1).

Сравнительная оценка показателей микробной нагрузки Пр (1А – 1Д, 3 lgKOE/мл, 1 – 14 сут.) определила наличие суммарных межгрупповых различий ($p = 0,022$) между Г1 (*E. coli*) и Г3 (*P. niger*) и сепаратных межгрупповых различий — в случаях Г1 (*E. coli*) 7-е сут. vs Г3 (*P. niger*) 3-и сут. ($p < 0,005$) и Г1 (*E. coli*) 7-е сут. vs Г3 (*P. niger*) 14-е сут. ($p < 0,005$). При сопоставлении медианных показателей бактериальной обсеменённости Пр на 7-е сут. наблюдения не выявлено значимых отличий как в случаях инфицирования титрами 2 lgKOE/мл, так и при сопоставлении с данными микробной нагрузки, верифицированными для тестового титра 3 lgKOE/мл, на аналогичном сроке наблюдения (рис. 2).

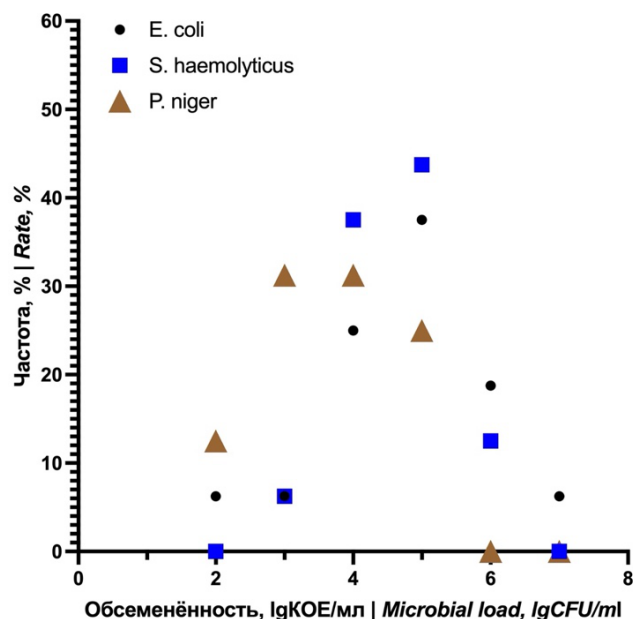


Рисунок 1. Частотное распределение показателей обсеменённости биоптатов простаты
Figure 1. Frequency distribution of prostate biopsy contamination indicators

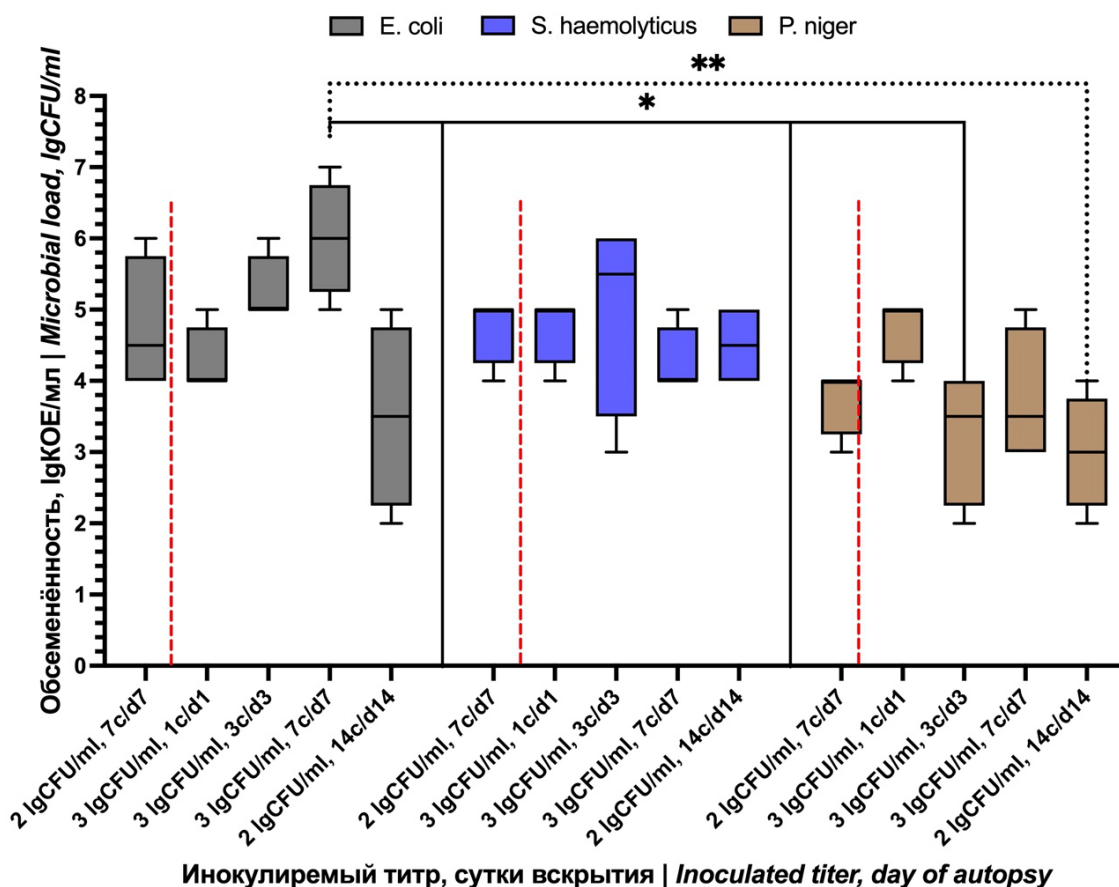


Рисунок 2. Внутригрупповая и межгрупповая сопоставительная характеристика показателей обсеменённости простаты при инфицировании различными титрами на установленных сроках наблюдения (с — сутки)

Figure 2. Intragroup and intergroup comparative characteristics of prostate contamination indicators in case of infection with various titers at the established follow-up periods (d — days)

Оценка посуточных изменений интегративных показателей обсеменённости (1А – 1D, 3 IgKOE/мл) биоптатов Пр не выявила общей тенденции их изменений в различных группах с 1-х по 14-е сут. Так, в Г1 установлено прогрессивное увеличение микробной нагрузки с 1-х к 7-м сут. и последующее снижение к 14-м сут. до минимальных внутригрупповых значений для данного инфицирующего титра. В Г2, соответственно, зафиксировано наличие колебаний медианных значений титра бактериальной контаминации Пр: с 1-х к 3-м сут. отмечено увеличение обсеменённости со снижением до минимальных значений к 7-м сут., и к 14-м сут. — относительное увеличение. В Г3 определено ступенчатое снижение микробной нагрузки ткани Пр с 1-х к 3-м сут., стационарность на 7-е сут. по отношению к 3-м сут. и относительное снижение до минимальных внутригрупповых к 14-м сут. (рис. 3А).

Анализ данных гистологического исследования: инфицирование 3 IgKOE/мл. В Г1 (*E. coli*) воспалительные изменения в тканях Пр со-

проводилась выраженной нейтрофильной реакцией на всех сроках наблюдения со слабой эозинофильно-клеточной реакцией (которая к 14-м сут. дополнилась лимфоцитарно-макрофагальным хемотаксисом), а также значительной реакцией микроциркуляторного русла с умеренным стромальным отёком, выраженными дистрофическими и некротическими изменениями железистого эпителия, нерезко выраженной эктазией желёз Пр с заполнением экссудативным компонентом (рис. 4А). В Г2 (*S. haemolyticus*) альтеративные изменения, характеризовалась выраженной нейтрофильно-эозинфильно-лимфоцитарной инфильтрацией на инициальных этапах, которая сменялась на лимфоцитарно-макрофагальную с 7-х сут. наблюдения, а также значительным реактивным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла с формированием стромального отёка, эктазией желёз Пр с выраженной экссудацией и отложением амилоидных телец / белковых масс, формированием некротических фокусов и дистрофическими изменениями glandularного эпителия, дезинтегра-

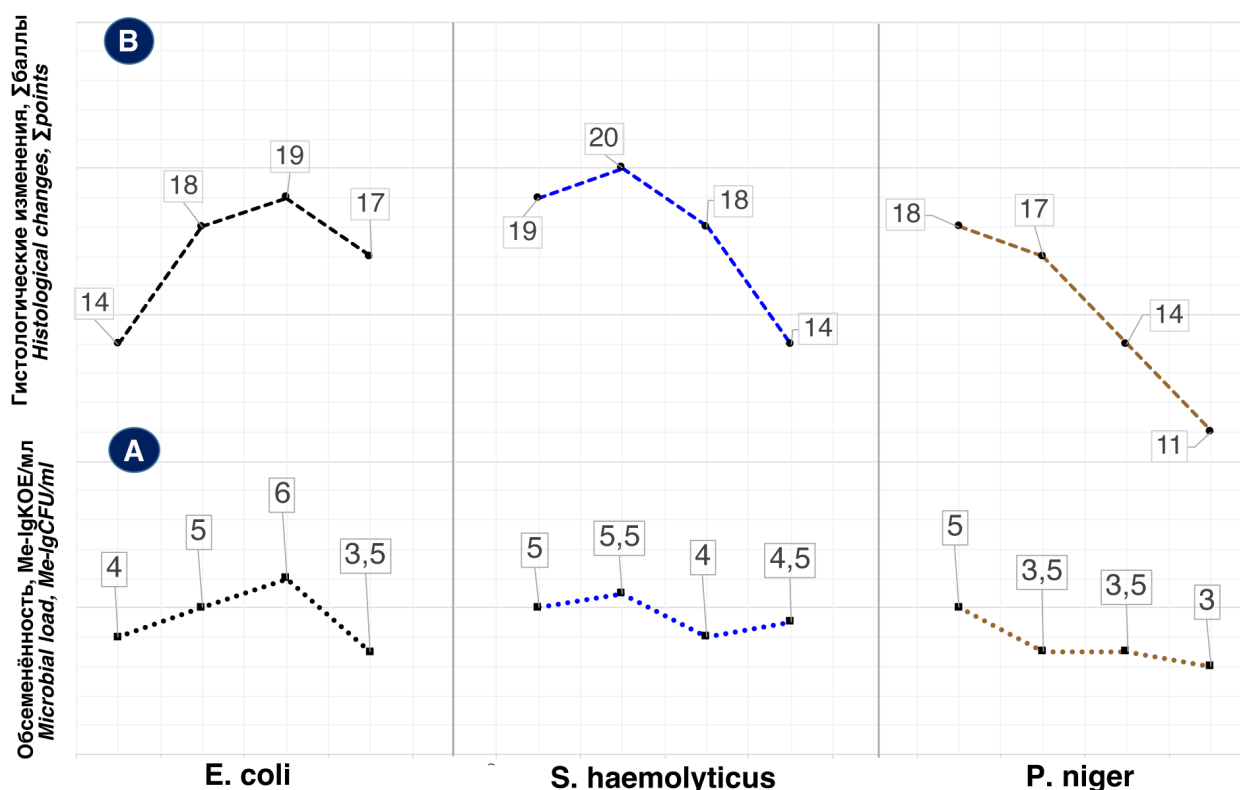


Рисунок 3. Отображение взаимодействия трендов изменения показателей микробной нагрузки (А) и выраженности патоморфологических изменений (В)

Figure 3. Conformity of the interaction of dynamic trends in changes in microbial load indicators (A) and the severity of pathomorphological changes (B)

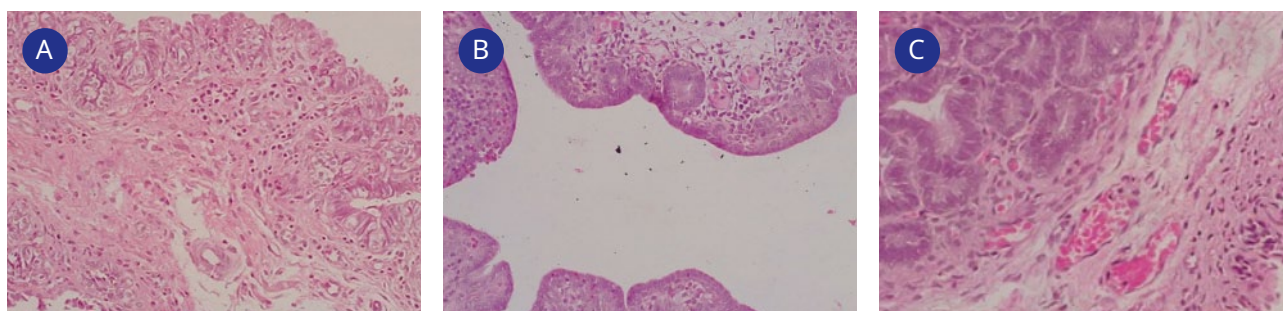


Рисунок 4. Гистологическая оценка изменений в ткани простаты (гематоксилин-эозин, ув. $\times 100$), инфицирование 10^3 КОЕ/мл, 7-е сутки наблюдения. А — *E. coli*: фокусы гнойно-деструктивных изменений в строме простаты, дестратификация интерстиция, максимально выраженный отёк стромы желёз простаты, деструкция желёз, лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, резкое полнокровие микроциркуляторного русла. В — *S. haemolyticus*: в стенке семенного бугорка и окружающей межуточной ткани простаты — реактивные изменения эпителия, фокальная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, участки дезинтеграции ткани, полнокровие микроциркуляторного русла. С — *P. niger*: эктазия желёз простаты, в окружающей межуточной ткани — диффузные инфильтраты, в прилегающих к семенному бугорку участках стенки уретры и ткани простаты определены фокусы десквамации уротелия, поверхностные эрозии и десквамация уротелия, отёк подслизистой оболочки, полнокровие подслизистого микроциркуляторного русла

Figure 4. Histological evaluation of changes in prostate tissues (hematoxylin-eosin, magn. $\times 100$), inoculated titer 10^3 CFU/ml, follow-up day 7. A — *E. coli*: foci of purulent-destructive changes in the prostate stroma, de-stratification of the interstitium, the most pronounced edema of the stroma of the prostate glands, destruction of the glands, lympho-histiocytic infiltration, a sharp plethora of the microvessels. B — *S. haemolyticus*: in the wall of the seed tubercle and the surrounding interstitial prostate tissues — reactive changes in the epithelium, focal lymphohistiocytic infiltration, areas of tissue disintegration, plethora of the microvasculature. C — *P. niger*: ectasia of the prostate glands, diffuse infiltrates in the surrounding interstitial tissue, urothelial desquamation foci, superficial erosions and urothelial desquamation, submucosal membrane edema, and a wide range of submucosal microvessels were identified in areas of the urethral wall and prostate tissue adjacent to the seminal tubercle

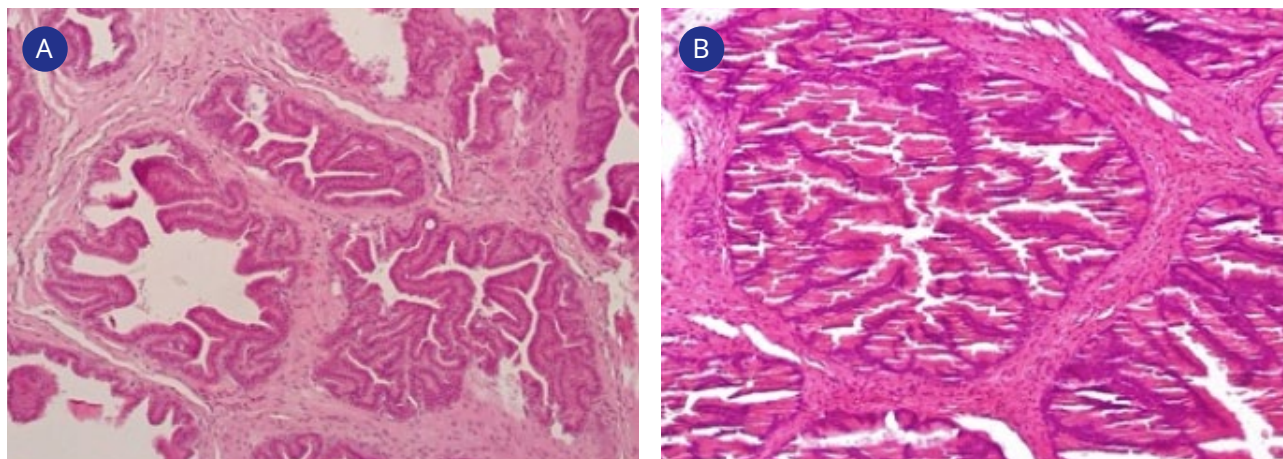


Рисунок 5. Гистологическая оценка изменений в ткани простаты (гематоксилин-эозин, ув. $\times 100$), инфицирование 10^2 КОЕ/мл, 7-е сут. наблюдения. А — *E. coli*: аденоматозная гиперплазия с формированием папиллярных структур, умеренно-выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация. В — *S. haemolyticus*: аденоматозная гиперплазия желёз с гиперсекрецией слизи, формирующие дольковые структуры; хроническое воспаление стромы с преобладанием лимфоцитов, отёк стромы

Figure 5. Histological evaluation of changes in prostate tissues (hematoxylin-eosin, magn. $\times 100$), inoculated titer 10^2 CFU/ml, follow-up day 7. A — *E. coli*: adenomatous hyperplasia with the formation of papillary structures, moderately pronounced lymphohistiocytic infiltration. B — *S. haemolyticus*: adenomatous hyperplasia of glands with mucus hypersecretion, forming lobular structures; chronic inflammation of the stroma with a predominance of lymphocytes, edema of the stroma

цией интерстициальной ткани (рис. 4B). В Г3 (*P. niger*) соответствующие воспалительные трансформации характеризовалась преобладанием эозинофильно-макрофагальной клеточной реакции на 1-е и 3-и сут., сменившейся на слабую нейтрофильно-лимфоцитарную на 7-е и 14-е сут., а также выраженной реакцией микрососудов и значительным отёком стромы, эктатическими изменениями простатических желёз с умеренной экссудацией и отложениями белковых масс в просветах, слабовыраженными диффузными некротическими изменениями эпителия желёз (рис. 4C).

Анализ данных гистологического исследования: инфицирование 2 IgKOE/мл. В Г1 (*E. coli*) при инокуляции на 7-е сут. после инфицирования определено наличие слабо выраженных островоспалительных изменений в тканях Пр в виде аденоматозноподобной гиперпластической трансформации ткани с формированием папиллярных структур

в железах, отёком стромы и участками её деструктуризации, умеренно-выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией интерстиция (рис. 5A). В Г2 (*S. haemolyticus*) при инокуляции на 7-е сут. наблюдения в тканях Пр визуализированы признаки умеренной альтерации, выражающиеся в аденоматозной гиперплазии желёз с реактивной гиперсекрецией слизистого компонента, формирующей дольковые структуры; умеренном отёке стромы с наличием участков дезинтеграции, реактивным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, диффузной умеренной лимфоцитарной инфильтрацией межучасточной ткани с формированием фокусных скоплений в участках ткани, граничащих с базальными отделами желёз (рис. 5B). В Г3 (*P. niger*) при инокуляции на 7-е сут. Наблюдения в тканях Пр отмечен незначительный отёк стромы с незначительной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией,

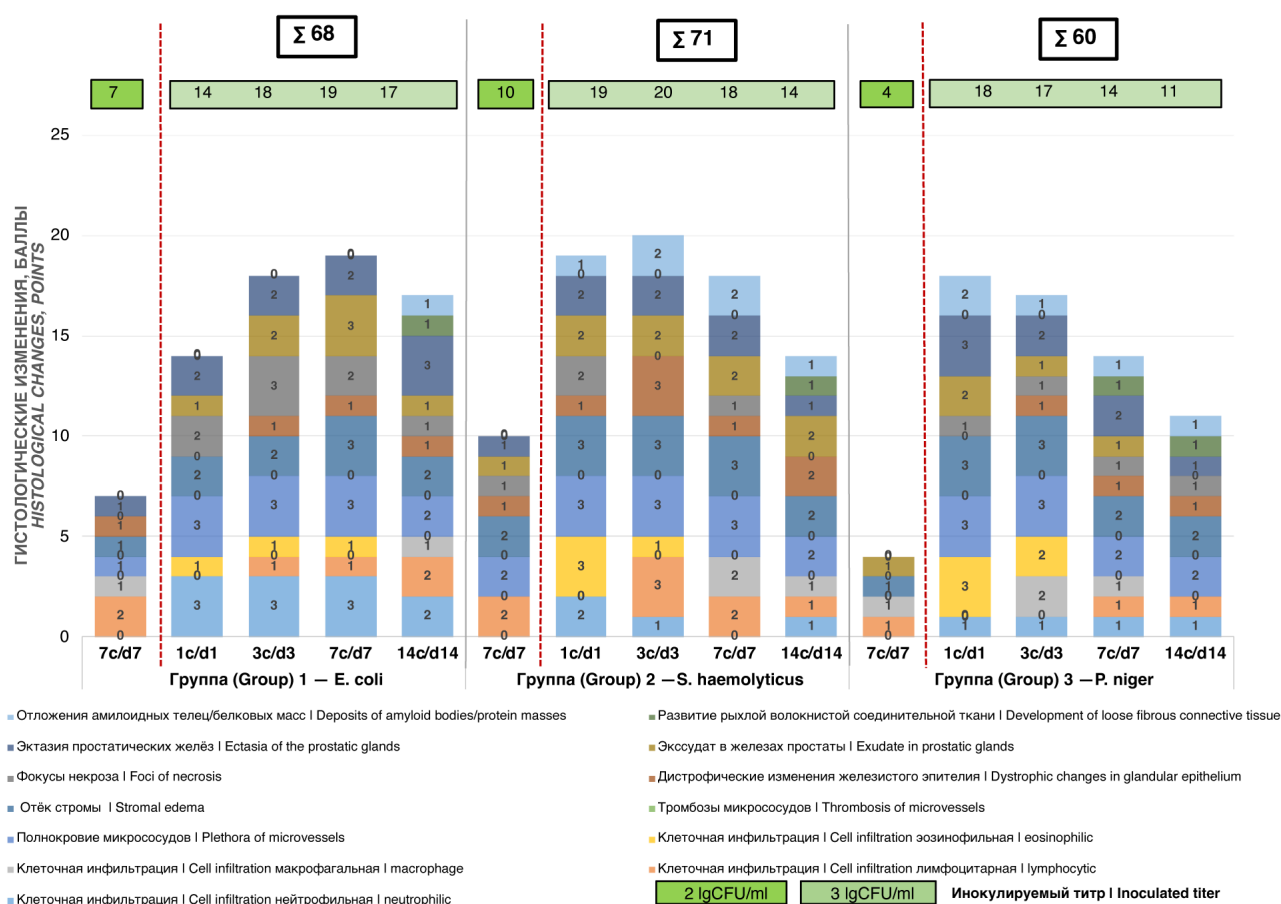


Рисунок 6. Стратифицированная балльная оценка выраженности патогистологических изменений в простате при инфицировании различными титрами уропатогенов на установленных сроках наблюдения

Figure 6. Stratified scoring of the severity of histopathological changes in the prostate in case of infection with various titers of uropathogens at the established follow-up periods

выраженных реактивных изменений железистого компонента не выявлено.

В Г4 (контроль) воспалительные изменения в ткани Пр не зафиксированы.

Морфометрическая оценка воспалительных изменений и сопоставительная характеристика с показателями культурального исследования. На основании данных гистологического исследования совокупные изменения в Пр были номинированы в баллы, характеризующие выраженность патоморфологической трансформации тканей, и посуточно стратифицированы с группировкой по инфицирующему агенту (рис. 6).

После инокуляции тестового титра 3 IgKOE/мл в Г1 (*E. Coli*) и Г2 (*S. Haemolyticus*) суммарная оценка изменений ($\Sigma 68$ б. и $\Sigma 71$ б., соответственно) продемонстрировала сопоставимую степень выраженности патоморфологических трансформаций тканей, зафиксированную в течение всех периодов наблюдения. В Г3 (*P. Niger*) выраженность совокупных патологических трансформаций тканей была определена на относительно ($\Sigma 60$ б.) меньшем уровне. Следует отметить, что выраженность воспаления на 1-е сут. наблюдения в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*) была сопоставима (19 б. и 18 б., соответственно) и более значима, чем в Г1 (*E. coli*), где отмечались, в основном, инфильтративно-отёчные изменения тканей (14 б.). В свою очередь, при межгрупповом сравнении установлено, что максимально значительные альтеративные изменения тканей отмечены на 3-и сут. (20 б.) в Г2 (*S. haemolyticus*), а минимальные — на 14-е сут. (11 б.) в Г3 (*P. niger*). Оценка тенденций развития воспалительных изменений в ткани Пр показала наличие различий в динамике формирования данных патологических трансформаций на установленных сроках наблюдения при инфицировании различными уропатогенами (рис. 3В). Так, во всех группах при инокуляции тестового титра 3 IgKOE/мл значительный активный воспалительный процесс в тканях Пр был зафиксирован уже с 1-х сут. наблюдения. Пиковые изменения в экспериментальных группах не были тождественны: в Г1 (*E. coli*) максимальная выраженность патологических трансформаций определена на 7-е сут., в Г2 (*S. haemolyticus*) — на 3-и сут. и в Г3 (*P. niger*) — на 1-е сут. К 14-м сут. наблюдения во всех группах отмечена тенденция к разрешению островоспалительных

изменений, которые номинально выражались в снижении до минимального уровня активности (относительно 1-х сут. наблюдения) в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*), и эпиминимального — в Г1 (*E. coli*) и появлению участков пролиферативной трансформации воспаления (формирование фокусов разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани). Сопоставление графических тенденций, отражающих динамические вариации медианных величин обсеменённости и номинальных показателей гистологических изменений (рис. 3А, 3В) на различных сроках наблюдения, определило наличие полной синхронизации в нарастании / снижении обоих трендов только в Г1 (*E. coli*).

После инокуляции тестового титра 2 IgKOE/мл на 7-е сут. наблюдения в номинальных величинах (рис. 6) выраженность воспалительных изменений была наиболее значима (10 б.) в Г2 (*S. haemolyticus*) и минимальна (4 б.) — в Г3 (*P. niger*), несмотря на тот факт, что разница в показателях обсеменённости на данном сроке между данными случаями была не значима для тестируемых уропатогенов (табл. 2).

Обсуждение

В результате экспериментальной серии исследований нам удалось доказать обсеменённость простаты ЛЖ при инфицировании тестовыми титрами 2 и 3 IgKOE/мл различных уропатогенов, позволяющую провести валидную оценку микробной нагрузки и гистологических изменений в тканях простаты. При сопоставительном анализе результатов установлено следующее:

1. При инфицировании 3 IgKOE/мл во всех случаях выявлено повышение обсеменённости по отношению к стартовому инокулирующему титру (кроме случая *P. niger* на 14-е сут. наблюдения). Также во всех случаях определено наличие островоспалительных изменений в тканях Пр, которые имели тенденцию к разрешению на 14-е сут. наблюдения. Наиболее выраженные и сопоставимые по тяжести изменения были зафиксированы в Г1 (*E. coli*) и Г2 (*S. haemolyticus*), соответствовавшие и более высоким совокупным медианным показателям обсеменённости в данных группах в течение всего периода наблюдения, по отношению к Г3 (*P. niger*), где выраженность изменений наряду с медианной микробной нагрузкой были отмечены на более низком уровне. Графические тренды,

отражающие изменения посуточных медианных показателей обсеменённости и выраженности воспалительных трансформаций тканей Пр, показали взаимозависимость только в Г1 (*E. coli*), но следует отметить, что в Г3 (*P. niger*) рассинхронизация трендов отмечена только на 7-е сут.: номинальная оценка выраженности патологических изменений отражает снижение воспаления, но показатели микробной нагрузки остаются на стационарном уровне по отношению к 3-м сут. В Г2 (*S. haemolyticus*) синхронизация обеих тенденций отмечена с 1-х по 7-е сут., однако выраженность воспалительных изменений продолжает снижаться к 14-м сут. в противовес увеличению микробной нагрузки на данном сроке по отношению к 7-м сут. В схожем исследовании при оценке simultанности изменений показателей микробной нагрузки и воспалительных изменений в тканях Пр при инокуляции *E. coli* возрастающим титром 3, 5, 7 IgKOE/мл была установлена схожая тенденция. В случаях инфицирования 5 и 7 IgKOE/мл обсеменённость не соответствовала тяжести патоморфологических трансформаций в тканях, при этом наиболее значимое воспаление было отмечено при инокуляции 5 IgKOE/мл при промежуточных показателях обсеменённости. В группах, инфицированных 3 и 7 IgKOE/мл, воспалительные изменения были ответственны, несмотря на двухкратное преобладание медианной микробной нагрузки Пр при инфицировании титром 3 IgKOE/мл [12]. Следует подчеркнуть, что пиковые медианные показатели обсеменённости Пр в каждой из групп соответствовали наиболее значимым воспалительным изменениям: в Г1 (*E. coli*) — на 7-е сут., Г2 (*S. haemolyticus*) — на 3-и сут., и Г3 (*P. niger*) — на 1-е сут. Вместе с тем в вышеупомянутом исследовании в группах инокуляции 5 и 7 IgKOE/мл *E. coli* максимальная выраженность воспаления не соответствовала максимальным показателям микробной нагрузки, более того, в группе 5 IgKOE/мл *E. coli* наиболее высокие номинальные показатели морфометрии парадоксально соответствовали минимальной в данной группе величине обсеменённости.

2. При инфицировании 2 IgKOE/мл во всех тестируемых группах на 7-е сут. наблюдения определено накопление бактериальной массы в ткани Пр с наиболее значимыми показателями в Г2 (*S. haemolyticus*) и наименее — в Г3 (*P. niger*). Также, во всех

группах зафиксирован определённый подъём медианных показателей обсеменённости ткани, наиболее существенный — в Г2 (*S. haemolyticus*), по отношению к тестовой инфицирующей концентрации. Тем не менее, прослежены определённая тенденция и патологическая трансформация тканей, которые также оказались более интенсивными в Г2 (*S. haemolyticus*) по отношению к Г1 (*E. coli*). Это выражалось в наличии умеренной гиперсекреторной активности glandулярного эпителия желёз Пр и полнокровия сосудов микроциркуляторного русла, а также отёком стромы и лимфоцитарной инфильтрацией. В свою очередь, в Г3 (*P. niger*), кроме умеренного отёка стромы, не выявлено значимых изменений, а с учётом незначительности клеточной инфильтрации нет оснований характеризовать её, как воспалительную. Сопоставление с данными морфометрии, установленными после инокуляции титра 3 IgKOE/мл на 7-е сут. наблюдения, выявило значительное преобладание воспалительных изменений в случаях инфицирования данным тестовым титром по отношению к инфицированию титром 2 IgKOE/мл, особенно выраженное в Г1 (*E. coli*), где разница между номинальными значениями была наиболее существенна (19 б. для 3 IgKOE/мл vs 7 б. для 2 IgKOE/мл). Таким образом, патоморфологические изменения, зафиксированные в группах, оказались не сопоставимы с тяжестью патологических трансформаций, определённых при инфицировании более высоким титром уропатогенов, несмотря на преобладание медианных показателей микробной нагрузки (хотя и недостоверное) на 7-е сут. в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*) в случаях инфицирования титром 2 IgKOE/мл по отношению к титру 3 IgKOE/мл. Следует отметить, что в исследовании по экспериментальному моделированию острого обструктивного пиелонефрита как каузативный уропатоген *E. coli*, так и дебатанты из кластеров KoHC (*S. haemolyticus*) и анаэробов (*Eubacterium spp.*) в субпатогенном титре 2 IgKOE/мл вызвали значительные инфильтрационно-некротические воспалительные изменения в почечной паренхиме и лоханке уже с 1-х сут., достигающие максимальной степени выраженности на 5-е сут. наблюдения [7]. Вероятно, данная тяжесть воспаления может быть ассоциирована с наличием полной обструкции, обуславливающей значительное увеличение вну-

трилоханочного давления и, как следствие, формирование рефлюкса инфицированной мочи (в которой происходит активное накопление патогена и соответствующее увеличение поражающей дозы) в ткани почки. В текущих наблюдениях схожих тотальных обструктивных изменений в простате, вызывающих острую задержку мочеиспускания, не зафиксировано, хотя при аутопсиях у ЛЖ были определены признаки хронической неполной ретенции мочи.

Непосредственно при оценке степени выраженности патоморфологических изменений обращает на себя внимание несколько особенностей развития воспалительного процесса. В Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*) при инфицировании 3 IgKOE/мл на ранних сроках наблюдения (1-е и 3-и сут.) выявлена значительная эозинофильная инфильтрация, которая также была отмечена в Г1 (*E. coli*), но в значительно меньшей степени. Эозинофилы за счёт продукции цитотоксических белков являются мощными индукторами функциональных нарушений в зоне воспаления, а также способствуют хемотаксису Т-клеточного звена, что способствует формированию лимфоцитарно-макрофагальных крупных скоплений, прилежащих к альвеолярным структурам. В целом, данные изменения можно расценивать как визуальные проявления реакции гиперчувствительности (types II/IV) [13]. Наряду с этим в Г3 (*P. niger*) уже на 7-е сут. отмечено формирование фокусов разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани, свидетельствующих о конверсии активного воспалительного процесса в стадию разрешения. Данный характер изменений также может быть обусловлен гиперэозинофильной клеточной реакцией, так как некоторыми исследованиями подтверждено, что клеточные и стромальные клетки при их повреждении выделяют стимулирующие факторы, которые активируют продукцию эозинофилами трансформирующего фактора роста бета (*TGF- β*), фактора роста фибробластов (*FGF*), эпидермального фактора роста (*EGF*), сосудисто-эндотелиального фактора роста (*VEGF*) и других факторов, способствующих регенерации тканей [14, 15, 16]. Следует отметить, что группа японских исследователей выявила аналогичную эозинофильноклеточную инфильтрацию в биоптатах тканей после трансуретральной резекции Пр у пациента, страдающего эозинофильным грану-

лематозом с полиангиитом (*EGPA*) [17]. В свою очередь, значительно меньшее формирование фокусов некроза и очагов деструкции в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*) может быть обусловлено отсутствием воздействия мощных повреждающих факторов *E. coli* на ткани Пр, так и с меньшим эффектом «collateral damage» в связи с редуцированной нейтрофильной реакцией [18]. Во всех тестируемых группах на 1-е и 3-и сут. зафиксировано развитие значительного интерстициального отёка, связанного также с выраженными реактивными изменениями микрососудистого русла и увеличением проницаемости сосудов в воспалительных очагах, который был максимально выражен на 1-е сут. в Г3 (*P. niger*). Наряду с данными патологическими процессами в тканях можно выделить формирование в протоках и просветах glandулярного аппарата Пр белковых масс и амилоидных телец, верификация которых косвенно может свидетельствовать как о степени выраженности и скорости нарастания интерстициального отёка в окружающих тканях, так и об общем уровне поражения различных тканевых анатомических структур, в совокупности приводящих к выраженной конгестии и нарушениями эвакуации содержимого простатических желёз с 1-х и 3-х сут. в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*).

Ограничения исследования. К ограничениям данного исследования можно отнести малый объём наблюдений в случае инфицирования 2 IgKOE/мл тестируемыми уропатогенами и отсутствие разработанной методики выполнения прижизненных биопсий ЛЖ, позволяющих оценивать динамику изменения обсеменённости и выраженности воспалительных изменений в тканях Пр у каждой особи, не прибегая к их эвтаназии.

Выводы

Синтезируя вышепредставленные данные можно выделить несколько следующих ключевых моментов:

1) *E. coli*, *S. haemolyticus* и *P. niger* в низком титре 10^3 КОЕ/мл вызывают развитие острого воспаления в простате с первых суток наблюдения. Выраженность патоморфологических изменений наиболее выражена и сопоставима при инфицировании *E. coli* и *S. haemolyticus*. Вместе с тем *P. niger* реализует максимальный альтерирующий потенциал с первых суток наблюдения, а *E. coli*, напротив, максимум изменений

демонстрирует с 7-х сут. наблюдения. Оценка динамики показателей обсеменённости и тяжести воспалительных изменений в тканях простаты выявила наличие полной синхронной взаимосвязи между ними на исследуемых сроках наблюдения только в случае инокуляции *E. coli*, а в случае инфицирования *P. niger*, *S. haemolyticus* — относительной, с рассинхронизацией на 7-е и 14-е сут. наблюдения, соответственно. Следует отдельно отметить, что воспалительный процесс имеет определенные различия при инфицировании различными уропатогенами. Несмотря на схожую тяжесть воспаления, индуцируемого *E. coli* и *S. haemolyticus*, характер и особенности течения воспалительного процесса является сопоставимыми у *S. haemolyticus* и *P. niger*.

2) Несмотря на относительное преобладание микробной нагрузки тканей простаты *S. haemolyticus* и *E. coli* над *P. niger* после инфицирования субпатогенного титра 10^2 КОЕ/мл, хотя и недостоверное, зафиксиро-

ваны различия в патогенном потенциале данного титра для тестируемых микроорганизмов. *S. haemolyticus* и *E. coli* на 7-е сут. наблюдения индуцируют слабовыраженное диффузное воспаление в простате, тем не менее относительно более интенсивное в случае инокуляции *S. haemolyticus*. В свою очередь, *P. niger* вызывает фокусные альтеративные изменения, которые затруднительно интерпретировать как островоспалительные на данном сроке наблюдения.

3) Сравнение тяжести изменений, выявленных на 7-е сут. наблюдения после инокуляции титрами 10^2 и 10^3 КОЕ/мл, показало, что инфицирующий титр 10^2 КОЕ/мл является несопоставимым по патогенному потенциалу с 10^3 КОЕ/мл и неспособным индуцировать формирование тяжёлых патологических трансформаций тканей простаты независимо от вида инфицирующего агента, несмотря на значительное накопление бактериальной массы к данному сроку наблюдения.

Литература / References

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Pilatz A, Shubert S, Veeratterapillay R, Wagenlehner FME, Mezei T, Pradere B. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy (Online) 2021. ISBN 978-94-92671-16-5. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>
2. Trinchieri A, Abdelrahman KM, Bhatti KH, Bello JO, Das K, Gatsev O, Gergova I, Magri V, Mourmouras N, Mourmouris P, Murdeshwar S, Perletti G, Saltirov I, Sissoko I, Stamatiou K, Buchholz N. Spectrum of causative pathogens and resistance rates to antibacterial agents in bacterial prostatitis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1333. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081333>
3. Stamatiou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: a retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investig Clin Urol*. 2017;58(4):271-280. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.4.271>
4. Kogan M, Naboka Y, Ferzauli A, Ibishev K, Gudima I, Ismailov R. Does the microbiota spectrum of prostate secretion affect the clinical status of patients with chronic bacterial prostatitis? *Int J Urol*. 2021;28(12):1254-1259. <https://doi.org/10.1111/iju.14685>
5. Коган М.И., Набока Ю.Л., Тодоров С.С., Исмаилов Р.С. Сравнительная оценка развития и течения воспалительного процесса в простате при трансуретральном инфицировании с использованием каузативного и дебатированных штаммов микроорганизмов в низких титрах. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;(3):40-48. Kogan M.I., Naboka Yu.L., Todorov S.S., Ismailov R.S. Comparative evaluation of the development and occurrence of the inflammatory process in the prostate under its transurethral infection using low counts of causative and debated microorganisms strains. *Experimental and clinical urology*. 2019;(3):40-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-40-48>
6. Набер К.Г., Сухорукова М.В. Микробиологические аспекты диагностики хронического простатита. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2006; 8(1):4-17. Naber K.G., Sukhorukova M.V. Microbiological aspects of chronic prostatitis. *Klin microbiol antimicrobial chemother*. 2006; 8 (1): 4-17. (In Russ.) <https://cmac-journal.ru/publication/2006/1/cmac-2006-t08-n1-p004/>
7. Беджанян С.К. Особенности развития и течения острого обструктивного пиелонефрита в связи с видом уропатогена и уровнем бактериурии. Автореферат дис...канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2018. Bedzhanyan S.K. Features of the development and course of acute obstructive pyelonephritis in connection with the type of uropathogen and the level of bacteriuria [dissertation]. Rostov-on-Don; 2018. (In Russ.) http://dissovet.rostgmu.ru/wp-content/uploads/2018/12/автореф_Беджанян_сайт.pdf
8. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of Animals used for Scientific purposes. OJ L 2010;276: 33-79. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>
9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No.123). Appendix A «Guidelines for the maintenance and care of animals». Adopted: Strasbourg, 18.03.1986, entry in force: 01.01.1991.

- <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007a67b>
10. Mahler M, Berard M, Feinstein R, Gallagher A, Illgen-Wilcke B, Pritchett-Corning K, Raspa M. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim*. 2014;48(3):178-192. <https://doi.org/10.1177/0023677213516312>
 11. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010;8(6):e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
 12. Исмаилов Р.С., Набока Ю.Л., Тодоров С.С., Коган М.И. Связаны ли между собой бактериологические и патоморфологические признаки бактериального простатита? (экспериментальное исследование). *Урология*. 2020; 6: 44-52.
Ismailov R.S., Naboka Yu.L., Todorov S.S., Kogan M.I. Are bacteriological and pathomorphological signs of bacterial prostatitis related between? (an experimental study). *Urologiya*. 2020;6:44-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.6.44-51>
 13. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol*. 2003;24(7):376-9. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00142-x](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00142-x)
 14. Shi HZ. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol*. 2004;76(3):520-7. <https://doi.org/10.1189/jlb.0404228>
 15. Lin A, Loré K. Granulocytes: new members of the antigen-presenting cell family. *Front Immunol*. 2017;8:1781. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01781>
 16. Long H, Liao W, Wang L, Lu Q. A Player and Coordinator: The Versatile Roles of Eosinophils in the Immune System. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(2):96-108. <https://doi.org/10.1159/000445215>
 17. Kiyokawa H, Koyama M, Kato H. Churg-Strauss syndrome presenting with eosinophilic prostatitis. *Int J Urol*. 2006;13(6):838-40. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01419.x>
 18. Lüthje P, Brauner A. Virulence factors of uropathogenic *E. coli* and their interaction with the host. *Adv Microb Physiol*. 2014;65:337-72. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2014.08.006>

Сведения об авторах

Михаил Иосифович Коган — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Руслан Самедович Исмаилов — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1958-9858>
e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com

Сергей Сергеевич Тодоров — доктор медицинских наук; профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; руководитель морфологического отдела Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>
e-mail: sertodorov@gmail.com

Юлия Лазаревна Набока — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>
e-mail: nula33@mail.ru

Ирина Александровна Гудима — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>
e-mail: naguirina22@gmail.com

Information about the authors

Mikhail I. Kogan — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Ruslan S. Ismailov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist.Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1958-9858>
e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com

Sergey S. Todorov — M.D., Dr.Sc.(Med); Prof., Dept. of Pathology, Rostov State Medical University; Head, Morphology Division, Rostov State Medical University Clinic Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>
e-mail: sertodorov@gmail.com

Yulia L. Naboka — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Head, Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>
e-mail: nula33@mail.ru

Anita D. Mezhdova — M.D., Ultrasound Practitioner, Rostov-on-Don Southern District Medical Center — Federal Medical and Biological Agency Rostov-on-Don, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>
e-mail: naguirina22@gmail.com



Эффективность сфокусированной ударно-волновой терапии в лечении хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли у мужчин

© Иван А. Лабетов¹, Глеб В. Ковалев^{1,2}, Ольга В. Волкова¹,
Андрей С. Шульгин^{1,2}, Дмитрий Д. Шкарупа^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» — Клиника высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова

199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7 – 9

² АО «Северо-Западный центр доказательной медицины»

198095, Россия, г. Санкт-Петербург, пл. Стачек, д. 5

Аннотация

Введение. Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли (ХП / СХТБ) — чрезвычайно распространённое состояние, в лечении которого до сих пор не найдено эффективных методов. Сфокусированная ударно-волновая терапия (УВТ) — безопасный метод физического воздействия, который может быть потенциально эффективен в лечении ХП / СХТБ.

Цель исследования. Оценить эффективность и качество жизни пациентов после лечения ХП / СХТБ сфокусированной УВТ.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование включено 48 пациентов с диагнозом «ХП / СХТБ». Пациенты посещали клинику 3 раза в неделю на протяжении 4 недель. Каждому выполнили 12 сеансов сфокусированной УВТ по протоколу «Хроническая тазовая боль». По истечении месяца после последнего сеанса УВТ мужчины заполняли валидизированные опросники NIH-CPSI (National institute of health chronic prostatitis symptom index / Шкала симптомов хронического простатита Национального института здравоохранения) и IPSS (International Prostate Symptom Score / Международная шкала симптомов заболеваний простаты).

Результаты. Средний возраст пациентов составил 40 ± 9 лет. После курса терапии показатель домена I «Боль» снизился с $10,0 \pm 4,7$ до $6,3 \pm 1,9$ баллов ($p < 0,001$). При этом статистически значимого снижения баллов домена II «Мочеиспускание» получено не было ($5,88 \pm 2,40$ vs $5,42 \pm 1,64$; $p = 0,11$). К моменту окончания терапии баллы по доменам III и IV изменились с $4,42 \pm 0,90$ и $4,04 \pm 1,27$ до $4,48 \pm 1,01$ и $3,08 \pm 1,22$ соответственно ($p < 0,001$). Отмечено, что средний суммарный балл опросника IPSS за период лечения не показал статистически значимого изменения ($17,2 \pm 4,8$ vs $17,8 \pm 4,8$; $p = 0,074$). Индекс QoL изменился с $4,48 \pm 0,99$ до $2,46 \pm 1,03$ ($p < 0,001$).

Заключение. Исследование продемонстрировало эффективность сфокусированной ударно-волновой терапии как самостоятельного метода в лечении ХП / СХТБ.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли; хронический простатит; ударно-волновая терапия; тазовая боль

Аббревиатуры: хронический простатит (ХП); синдром хронической тазовой боли (СХТБ); ударно-волновая терапия (УВТ); трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ); National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI); International Prostatitis Symptom Index IPSS; Quality of Life (QoL)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, в октябре 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ (Протокол №12/21 от 08 декабря 2021 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** И.А. Лабетов — концепция и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме исследования, анализ данных и их интерпретация, написание текста рукописи; Г.В. Ковалев — концепция и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме исследования, сбор данных, написание текста рукописи; О.В. Волкова — обзор публикаций по теме исследования, сбор данных, написание текста рукописи; А.С. Шульгин, Д.Д. Шкарупа — научное руководство, концепция исследования, научное редактирование, итоговое утверждение рукописи. ✉ **Корреспондирующий автор:** Иван Антонович Лабетов; e-mail: ivanlabetov@gmail.com **Поступила в редакцию:** 26.05.2022. **Принята к публикации:** 12.07.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Лабетов И.А., Ковалев Г.В., Волкова О.В., Шульгин А.С., Шкарупа Д.Д. Эффективность сфокусированной ударно-волновой терапии в лечении хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли у мужчин. *Вестник урологии*. 2022;10(3):28-35. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-28-35.

Efficacy of focused shock-wave therapy in the treatment of chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome in men

© Ivan A. Labetov¹, Gleb V. Kovalev^{1,2}, Olga V. Volkova¹, Andrey S. Shulgin^{1,2}, Dmitriy D. Shkarupa^{1,2}

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

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

Abstract

Introduction. Chronic prostatitis / Chronic pelvic pain syndrome (CP / CPPS) is an extremely common condition for which no effective treatment has been found yet. Focused shockwave therapy (fSWT) is a safe method of physical intervention that could potentially be effective in CP / CPPS treating.

Objective. To evaluate the efficacy and quality of life of patients after treatment of CP / CPPS with fSWT.

Materials and methods. A prospective cohort study included 48 patients diagnosed with CP / CPPS. The patients attended the clinic three times a week for 4 weeks (12 sessions). Each time, patients received fSWT therapy sessions by "Chronic pelvic pain" protocol. One month after the last therapy session, the men completed the validated NIH-CPSI, IPSS, and QoL questionnaires.

Results. The mean age of the patients was 40 ± 9 years. After the course of therapy, the score of Domain I "Pain" from 10.0 ± 4.7 to 6.3 ± 1.9 ($p < 0.001$). At the same time, no statistically significant decrease was obtained in Domain II 'Urination' scores (5.88 ± 2.40 vs 5.42 ± 1.64 ; $p = 0.11$). By the end of therapy for Domains III and IV, the scores had changed from 4.42 ± 0.90 and 4.04 ± 1.27 to 4.48 ± 1.01 and 3.08 ± 1.22 , respectively ($p < 0.001$). It is noted that the mean IPSS questionnaire score showed no statistically significant change over the treatment period (17.2 ± 4.8 vs 17.8 ± 4.8 ; $p = 0.074$). QoL changed from 4.48 ± 0.99 to 2.46 ± 1.03 ($p < 0.001$).

Conclusion. The study demonstrated the efficacy of fSWT as a standalone method in the treatment of CP / CPPS.

Keywords: chronic pelvic pain syndrome; chronic prostatitis; shock-wave therapy; pelvic pain

Abbreviations: chronic prostatitis (CP); chronic pelvic pain syndrome (CPPS); focused shockwave therapy (fSWT); International Prostatitis Symptom Index (IPSS), National Institute of Health — Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI), Quality of Life (QoL); transrectal ultrasound (TRUS)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg State University Clinic (Protocol №12/21 signed December 08, 2021). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** I.A. Labetov — research concept, study design development, literature review, data analysis, data interpretation, drafting the manuscript, scientific text editing; G.V. Kovalev — research conception, study design development, literature review, data acquisition, drafting the manuscript; O.V. Volkova — literature review, data acquisition, drafting the manuscript; A.S. Shulgin, D.D. Shkarupa — research concept, supervision, scientific text editing, final approval. **Corresponding author:** Ivan Antonovich Labetov; e-mail: ivanlabetov@gmail.com **Received:** 05/26/2022. **Accepted:** 07/12/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Labetov I.A., Kovalev G.V., Volkova O.V., Shulgin A.S., Shkarupa D.D. Efficacy of focused shock-wave therapy in the treatment of chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome in men. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):28-35. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-28-35.

Введение

Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли (ХП / СХТБ) — чрезвычайно распространённое состояние, которому подвергается не менее 10,0% мужчин в течение жизни [1]. В конце 1990-х годов Национальным Институтом Здравоохранения США (NIH USA) было разработано консенсусное определение этого состояния, а также единая система классификации [2]. Эта классификация была утверждена как в клинической практике, так и в научной среде. Она включает в себя бактериальные

формы простатита (острую и хроническую), абактериальную форму, по-другому называемую синдромом хронической тазовой боли, а также бессимптомный простатит.

ХП / СХТБ (категория III по классификации NIH-NIDDK, 1999) определяется как боль или дискомфорт в области таза, сопровождающаяся нарушениями мочеиспускания и / или сексуальной функции, продолжающаяся не менее 3 из предыдущих 6 месяцев [2]. Для правильной постановки диагноза проводится дифференциальная диагностика с такими заболеваниями, как

инфекция мочевыводящих путей, рак, аномалии развития или неврологические заболевания. В зависимости от наличия или отсутствия лейкоцитов в секрете предстательной железы выделяют воспалительный тип (категория IIIa, NIH-NIDDK, 1999) и невоспалительный тип (категория IIIb, NIH-NIDDK, 1999) [2].

Менее чем у 10,0% пациентов с симптомами простатита можно выявить возбудителя инфекции. Эпизод острого бактериального простатита приводит к хронической форме лишь у 10,0%, и к ХП / СХТБ ещё у 10,0% пациентов [1]. ХП / СХТБ является причиной подавляющего большинства симптомов, напоминающих простатит, у более чем 90,0% мужчин. Из-за гетерогенности и все ещё неясной патофизиологии ХП / СХТБ разработка эффективных методов лечения остаётся сложной задачей. Несмотря на множество клинических исследований, универсальный подход к терапии все ещё не определён [3]. В связи с этим в настоящее время существует необходимость поиска новых эффективных и доступных методов лечения этого состояния.

Одним из потенциально интересных и перспективных направлений исследований является ударно-волновая терапия (УВТ). Ударные волны начали применять в медицинских целях с начала 1970-х годов. Было показано, что они являются хорошо переносимым и эффективным методом лечения у спортсменов при ряде ортопедических патологий, таких как псевдоартроз и различные тендинопатии [4, 5]. Позднее метод нашёл применение уже в урологии в лечении вазогенной эректильной дис-

функции и болезни Peyronie [6, 7]. В 2018 году вышел крупный систематический обзор Cochrane, в котором сообщалось об эффективности УВТ в лечении ХП / СХТБ [8]. При этом авторы отметили, что оценить изменение качества жизни не представилось возможным.

Цель исследования. Оценить эффективность сфокусированной УВТ в лечении ХП / СХТБ и изучение качества жизни пациентов.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проспективное когортное исследование, в которое мы включили пациентов с диагнозом ХП / СХТБ. Все пациенты перед началом исследования заполнили информированное согласие на участие. Обследование включало в себя подробный сбор анамнеза, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы, ПСА крови (для мужчин старше 40 лет), посев секрета предстательной железы (с целью исключить воспалительный компонент), урофлоуметрию (исключение инфравезикальной обструкции) и пальцевое ректальное исследование в кресле, на котором определялись все триггерные точки на мышцах тазового дна и в проекции ложа предстательной железы (рис. 1). Диагноз подтверждался анамнестически, а также если при пальпации наиболее болезненная зона определялась в области простаты, и боль была узнаваема пациентом, как беспокоящая его. Критериями исключения из исследования стали противопоказания к использованию метода УВТ, наличие активного воспаления

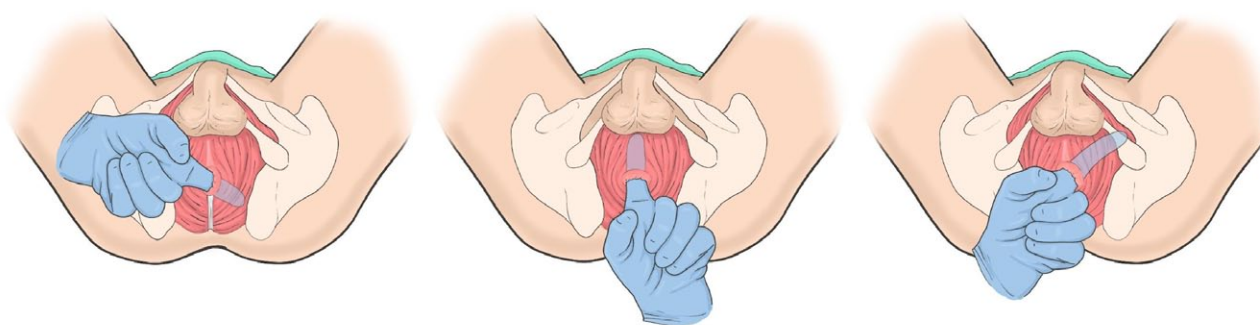


Рисунок 1. Техника осмотра триггерных точек тазового дна, слева направо: пальпация группы леваторов, пальпация в проекции ложа простаты, пальпация внутренней запирательной мышцы
Figure 1. Palpation technique of pelvic floor trigger points, from left to right: palpation of the levator muscle group, palpation of the prostate, palpation of the internal obturator muscle

в секрете предстательной железы, объём предстательной железы более 40 см³ при признаках инфравезикальной обструкции (пиковая скорость по данным урофлоуметрии менее 12 мл/с). Кроме этого, пациенты с повышенным уровнем ПСА (> 4 нг/мл) проходили обследование в объёме МРТ малого таза. При наличии в простате по данным МРТ узлового образования > 2 баллов по шкале Pi-RADS, пациенты исключались из исследования.

Конечные точки. Первичной конечной точкой в исследовании являлась оценка снижения баллов по каждому домену опросника NIH-CPSI (National Institute of Health — Chronic Prostatitis Symptom Index / Шкала симптомов хронического простатита Национального института здравоохранения), валидизированного в России. Вторичная конечная точка — снижение выраженности симптомов накопления по данным опросника IPSS (International Prostate Symptom Score / Международная шкала симптомов заболеваний простаты), а также изменение качества жизни (QoL — Quality of Life).

Протокол лечения. Мужчины посещали клинику 3 раза в неделю на протяжении 4 недель (12 сеансов). Каждому из них при посещении выполняли сеанс сфокусированной ударно-волновой терапии аппаратом BTL-6000 fSWT (BTL Medical Technologies, Reading, Berkshire, UK) по протоколу «Хроническая тазовая боль». При помощи аппликатора, установленного на область промежности в проекции предстательной железы, пациенты получали 3500 импульсов с частотой 8 Гц. Положение аппликатора менялось каждые 300 – 500 импульсов. По истечении месяца после последнего сеанса терапии мужчины заполняли валидизированные опросники.

Методы статистического анализа. Данные показали нормальное распределение по Shapiro-Wilk. Все количественные данные описывались как среднее ± стандартное отклонение. Для оценки динамики результатов лечения использовали парный критерий Wilcoxon. Для сравнения результатов лечения на разных временных промежутках использован критерий Friedman. В случае множественных сравнений при-

меняли поправку Benjamini-Hochberg. При описании качественных данных использовали абсолютные значения (n) и проценты (%), для их анализа — критерий Pearson chi-square. В случае, если не выполнялось допущение использования критерия (число ожидаемых значений в ячейке таблицы сопряжённости менее 5), применяли точный критерий Fisher. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$. Все вычисления производили на языке R версии 4.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria¹).

Результаты

В исследовании приняло участие 48 мужчин. Средний возраст пациентов составил $40 \pm 9,0$ лет. Размер предстательной железы по данным ТРУЗИ — $27,6 \pm 5,6$ см³. Исследуя различные домены опросника мы получили следующие результаты на этапе до начала лечения: $10,0 \pm 4,7$ баллов по домену I «Боль», $5,88 \pm 2,40$ баллов по домену II «Мочеиспускание», $4,42 \pm 0,90$ баллов по домену III «Влияние симптомов» и $4,04 \pm 1,27$ баллов по домену IV «Качество жизни». Средний балл IPSS до лечения составил $17,2 \pm 4,8$ баллов, качество жизни — $4,48 \pm 0,99$ баллов.

Спустя первые 3 сеанса терапии на контрольном анкетировании через 1 неделю было установлено значимое снижение баллов NIH-CPSI по домену I «Боль», которое наблюдалось по 3 неделю включительно (рис. 2). При этом, статистически значимого снижения баллов домена II «Мочеиспускание» получено не было. К моменту окончания исследования по доменам III и IV баллы распределились как $4,67 \pm 0,93$ и $2,33 \pm 1,06$ соответственно. Отмечено, что средний суммарный балл опросника IPSS за период лечения не показал статистически значимого снижения. Показатель к концу периода наблюдения составил $17,8 \pm 4,8$ баллов ($p = 0,074$). Индекс QoL при этом изменился с $4,48 \pm 0,99$ до $2,62 \pm 0,91$ ($p < 0,001$).

Динамика изменений показателей NIH-CPSI по каждому домену отражена в таблице 1. Были получены статистически значимые отличия по доменам I, II и IV, при этом балл опросника IPSS и домен II значимо не изменились.

¹ R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022. URL: <https://www.r-project.org/>

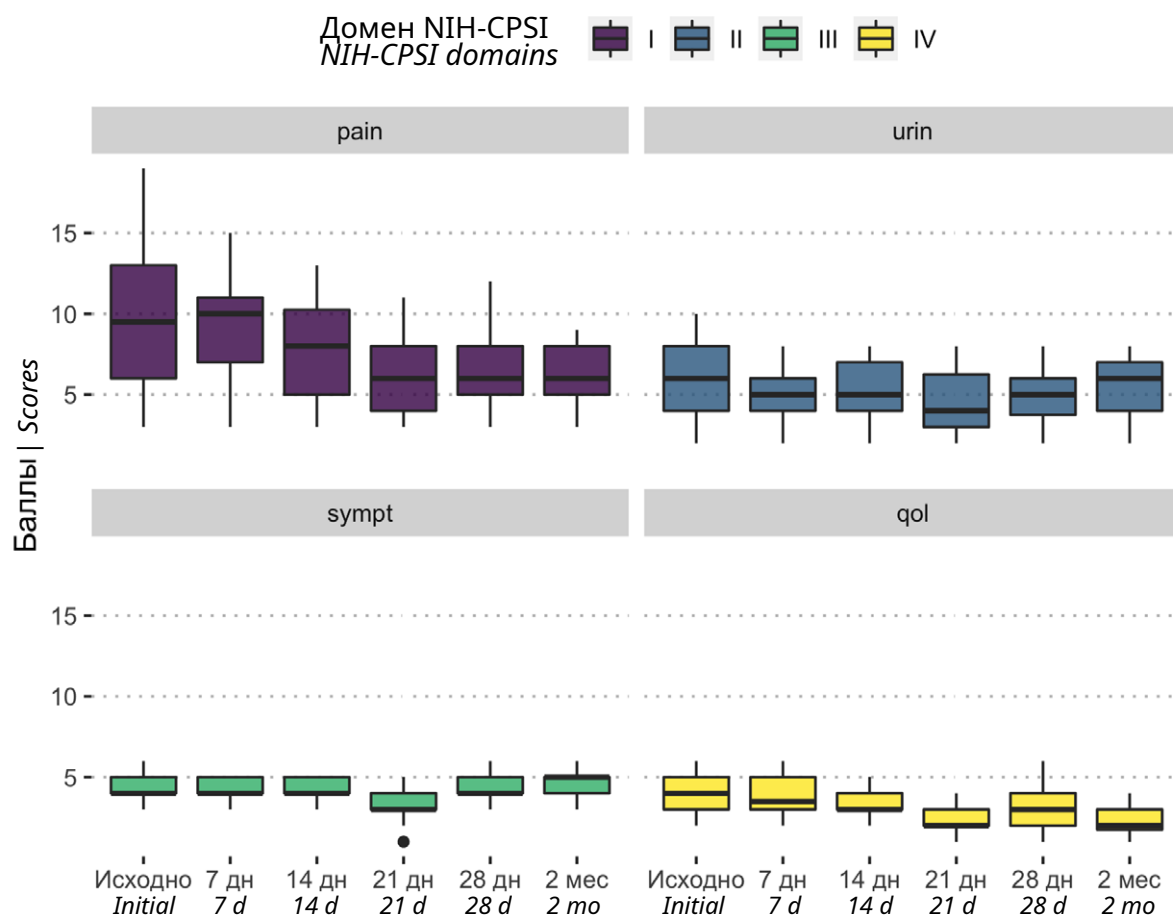


Рисунок 2. Динамика изменения показателей опросника NIH-CPSI в процессе лечения. Пояснение: pain — Домен I; urin — Домен II; sympt — Домен III; qol — Домен IV

Figure 2. Dynamics of the NIH-CPSI scores during treatment. Explanation: pain — Domain I; urin — Domain II; sympt — Domain III; qol — Domain IV

Таблица 1. Изменения баллов опросников NIH-CPSI и IPSS в период лечения

Table 1. NIH-CPSI and IPSS points dynamics during the treatment period

Параметр Parameter	До лечения Before treatment	7 дней Day 7	14 дней Day 14	21 день Day 21	28 дней Day 28	2 месяца 2 month	p
Домен I Domain I	10,0 ± 4,7	9,0 ± 3,1	7,8 ± 2,9	6,4 ± 2,4	6,7 ± 2,2	6,3 ± 1,9	< 0,001
Домен II Domain II	5,88 ± 2,40	4,92 ± 1,74	5,23 ± 1,70	4,67 ± 1,97	5,02 ± 1,73	5,42 ± 1,64	0,11
Домен III Domain III	4,42 ± 0,90	4,04 ± 0,71	4,04 ± 0,71	3,21 ± 1,13	4,48 ± 1,01	4,67 ± 0,93	< 0,001
Домен IV Domain IV	4,04 ± 1,27	3,75 ± 1,28	3,46 ± 0,99	2,58 ± 0,99	3,08 ± 1,22	2,33 ± 1,06	< 0,001
Сумма баллов Total points	24,3 ± 5,7	21,7 ± 3,9	20,5 ± 3,4	16,9 ± 3,0	19,3 ± 3,5	18,7 ± 3,2	< 0,001
IPSS	17,2 ± 4,8	15,9 ± 3,4	16,1 ± 3,0	15,7 ± 2,7	17,9 ± 4,6	17,8 ± 4,8	0,074
QoL	4,48 ± 0,99	4,73 ± 1,01	3,77 ± 0,75	2,50 ± 0,99	2,46 ± 1,03	2,62 ± 0,91	< 0,001

Примечание. NIH-CPSI — National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index; IPSS — International Prostatitis Symptom Index; QoL — Quality of Life

Note. NIH-CPSI — National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index; IPSS — International Prostatitis Symptom Index; QoL — Quality of Life

Обсуждение

Симптомы ХП / СХТБ могут быть следствием физической дисфункции, например, спазма мышц таза и мышечной гиперчувствительности [9, 10]. Методы лечения, направленные на улучшение расслабления и улучшения координации мышц тазового дна, такие как биологическая обратная связь и переобучение контролю тазового дна, а также миофасциальный релиз болевых точек, могут играть определённую роль в облегчении симптомов у пациентов с ХП / СХТБ [11, 12]. В контексте лечения миофасциального болевого синдрома метод УВТ является патофизиологическим обоснованным. Результаты снижения болевого домена по результатам нашего исследования могут служить косвенным подтверждением данной гипотезы.

Несмотря на то, что мы не получили значимого улучшения симптомов мочеиспускания, согласно ранее проведённым исследованиям, тесты на корреляцию между доменами симптомов NIH-CPSI показывают, что боль оказывает большее влияние на QoL, чем симптомы мочеиспускания [13]. В связи с этим лечение болевого синдрома является приоритетным направлением терапии с целью улучшения качества жизни. Кроме того, с целью повышения эффективности лечения не исключена комбинация ударно-волновой терапии с другими методами, в частности с периферической магнитной нейромодуляцией, эффективность которой показана в предыдущих работах [14].

Волны для сфокусированной УВТ в зависимости от устройства могут генерироваться с помощью электрогидравлических, электромагнитных и пьезоэлектрических механизмов [15]. Во всех трёх методах генерирования волна образуется в жидкости внутри самого аппликатора, затем эта волна фокусируется линзой и передаётся в ткань. В свою очередь, волны для радиальной УВТ генерируются путём ускорения снаряда с помощью сжатого воздуха через трубку, в конце которой он попадает в аппликатор, контактирующий с кожей. Из-за этих различий в генерации существуют физические различия между волнами, которые производит каждая технология. Во-первых, радиальные ударные волны имеют более поверхностный эффект, поскольку максимальная энергия достигается на коже

по сравнению с фокусными ударными волнами, которые достигают максимальной энергии в точке фокуса, расположенной глубже в тканях тела [16]. Во-вторых, было показано, что волны давления, генерируемые радиальной УВТ, с фундаментальной точки зрения, нельзя назвать ударными волнами, поскольку они не обладают характерными физическими свойствами ударных волн, такими как короткое время нарастания, высокое пиковое давление и нелинейность [17].

Однако зачастую термин «ударно-волновая терапия» используется неточно, и не все используемые в настоящее время аппараты действительно генерируют фокусированные ударные волны. Такие понятия, как «радиальные волны», «акустические волны», «звуковые волны», «радиальные ударные волны» или «радиальная импульсная терапия», хотя для многих и являются синонимами, иногда используются как взаимозаменяемые с ударными волнами, несмотря на то что исходя из физической сущности это разные технологии [18]. Этот факт может обуславливать достаточно противоречивые результаты ранее проведённых исследований.

Кроме того, на сегодняшний день поиск оптимального протокола лечения является наиболее приоритетной задачей. Так, в исследовании Z-X. Zhang et al. (2018) сообщалось об эффективности лечения по протоколу 10 Гц по 1 разу в неделю на протяжении 8 недель [19]. В то же время X-Y. Zeng et al. (2012) предлагают следующий протокол: 2 тысячи импульсов с частотой 2 Гц 5 раз в неделю в течение 2 недель [20]. Для нашего исследования был выбран протокол, основанный на клиническом опыте. Однако исследование имеет ряд недостатков. В частности, отсутствие ослепления и группы контроля не позволяют исключить эффект плацебо.

Заключение

Исследование продемонстрировало эффективность сфокусированной ударно-волновой терапии как самостоятельного метода в лечении хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли. Для определения оптимального протокола и длительности лечения необходимы дальнейшие хорошо спланированные многоцентровые исследования.

Литература / References

1. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31 Suppl 1(Suppl 1):S85-90.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028>
2. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999 Jul 21;282(3):236-7.
<https://doi.org/10.1001/jama.282.3.236>
3. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol*. 2016;69(2):286-97.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.061>
4. Thiel M. Application of shock waves in medicine. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(387):18-21.
<https://doi.org/10.1097/00003086-200106000-00004>
5. Haupt G. Use of extracorporeal shock waves in the treatment of pseudarthrosis, tendinopathy and other orthopedic diseases. *J Urol*. 1997;158(1):4-11.
<https://doi.org/10.1097/00005392-199707000-00003>
6. Gruenewald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*. 2013;5(2):95-9.
<https://doi.org/10.1177/1756287212470696>
7. Husain J, Lynn NN, Jones DK, Collins GN, O'Reilly PH. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int*. 2000;86(4):466-8.
<https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00827.x>
8. Franco JV, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Garrote V, Vietto V. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD012551.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012551.pub2>
9. Hetrick DC, Ciol MA, Rothman I, Turner JA, Frest M, Berger RE. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol*. 2003;170(3):828-31.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000080513.13968.56>
10. Nickel JC, Alexander RB, Anderson R, Berger R, Comiter CV, Datta NS, Fowler JE, Krieger JN, Landis JR, Litwin MS, McNaughton-Collins M, O'Leary MP, Pontari MA, Schaeffer AJ, Shoskes DA, White P, Kusek J, Nyberg L; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Groups. Category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: insights from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Collaborative Research Network studies. *Curr Urol Rep*. 2008;9(4):320-7.
<https://doi.org/10.1007/s11934-008-0055-7>
11. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A; Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int*. 2015 Oct;116(4):509-25.
<https://doi.org/10.1111/bju.13101>
12. Круглов В.А., Асфандияров Ф.Р., Выборнов С.В., Сеидов К.С. Лечение больных с синдромом хронической тазовой боли в одиночном центре. *Вестник урологии*. 2018;6(4):27-35.
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-4-27-35>
13. Wagenlehner FM, van Till JW, Magri V, Perletti G, Houbiers JG, Weidner W, Nickel JC. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol*. 2013;63(5):953-9.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.042>
14. Лабетов И.А., Ковалев Г.В., Шульгин А.С., Кубин Н.Д., Шкарупа Д.Д. Возможности периферической магнитной нейромодуляции в лечении симптомов нижних мочевых путей у мужчин. *Вестник урологии*. 2021;9(4):51-59.
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-51-59>
15. Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(387):8-17.
<https://doi.org/10.1097/00003086-200106000-00003>
16. McClure S, Dorfmueller C. Extracorporeal shock wave therapy: Theory and equipment. *Clinical Techniques in Equine Practice* 2003;2:348-57.
<https://doi.org/10.1053/j.ctep.2004.04.008>
17. Cleveland RO, Chitnis PV, McClure SR. Acoustic field of a ballistic shock wave therapy device. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(8):1327-35.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.02.014>
18. Canguven O, Khalafalla K, Al Ansari A. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction. *Arab J Urol*. 2021;19(3):340-345.
<https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.1948158>
19. Zhang ZX, Zhang D, Yu XT, Ma YW. Efficacy of Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy for Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Nonrandomized Controlled Trial. *Am J Mens Health*. 2019;13(1):1557988318814663.
<https://doi.org/10.1177/1557988318814663>
20. Zeng XY, Liang C, Ye ZQ. Extracorporeal shock wave treatment for non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized and sham-controlled study. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(1):114-8.
PMID: 22340476

Сведения об авторах

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

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

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

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

Ольга Владимировна Волкова — врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5382-0833>
e-mail: bolyvolk@gmail.com

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

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

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

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

Information about the authors

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

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

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

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

Olga V. Volkova — Urologist; Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies; St. Petersburg State University

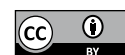
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5382-0833>
e-mail: bolyvolk@gmail.com

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

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

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

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



Злокачественные новообразования кожи у пациентов после трансплантации почки

© Дмитрий В. Перлин¹, Илья В. Александров¹, Анастасия Д. Перлина²,
Артём О. Шманев¹, Иван Н. Дымков¹

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»
404120, Россия, г. Волжский, ул. им. генерала Карбышева, д. 86

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

Аннотация

Введение. Появление и широкое внедрение современных схем иммуносупрессивной терапии позволило увеличить продолжительность функционирования трансплантированного органа. Однако с увеличением продолжительности жизни пациентов с пересаженным органом стал отмечаться рост числа злокачественных новообразований.

Цель исследования. Представить собственный клинический опыт лечения пациентов со злокачественными новообразованиями кожи после трансплантации почки.

Материалы и методы. В период с 2010 по 2017 год наблюдали 4 пациента со злокачественными новообразованиями кожи. У трёх из них в период от 6 месяцев до 6 лет после трансплантации почки развилась саркома Капоши, у одного спустя 10 лет после операции был диагностирован плоскоклеточный рак кожи.

Результаты. После гистологической верификации саркомы Капоши в двух случаях были выполнены иссечения новообразований с последующим снижением дозировки иммуносупрессивных препаратов. В одном случае произведена полная конверсия иммуносупрессивной терапии. На фоне терапии отмечена стабилизация онкологического процесса, однако в дальнейшем у всех пациентов регистрировали ухудшение функции трансплантата вплоть до её утраты, что привело к удалению почки. Пациенту с плоскоклеточным раком кожи было проведено хирургическое лечение с курсом близкофокусного рентгеновского излучения, однако дальнейшая прогрессия привела к смерти пациента.

Заключение. Реципиенты трансплантата почки пожизненно получают иммуносупрессивную терапию и представляют собой группу высокого риска развития злокачественных образований кожи и повышенного риска смерти от онкологических заболеваний. Отмена иммуносупрессивных препаратов — ингибиторов кальциневрина — всё ещё остаётся главным условием полного излечения пациентов с саркомой Капоши, однако сопровождается крайне высокой вероятностью потери функции трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки; саркома Капоши; базальноклеточный рак кожи; плоскоклеточный рак кожи

Аббревиатуры: базальноклеточный рак кожи (БРК); плоскоклеточный рак кожи (ПРК); трансплантация почки (ТП)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на обработку и публикацию персональных данных. **Вклад авторов:** Д.В. Перлин — концепция и разработка дизайна исследования, научное руководство и редактирование текста рукописи; И.В. Александров, А.Д. Перлина — сбор и анализ данных, софтверная поддержка; А.О. Шманев — обзор публикаций; И.Н. Дымков — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи. ✉ **Корреспондирующий автор:** Илья Вячеславович Александров; e-mail: argenza@mail.ru **Поступила в редакцию:** 10.07.2021. **Принята к публикации:** 12.07.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Перлин Д.В., Александров И.В., Перлина А.Д., Шманев А.О., Дымков И.Н. Злокачественные новообразования кожи у пациентов после трансплантации почки. *Вестник урологии*. 2022;10(3):36-43. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-36-43.

Malignant skin neoplasms in patients after kidney transplantation

© Dmitry V. Perlin¹, Ilya V. Alexandrov¹, Anastasia D. Perlina²,
Artyom O. Shmanev¹, Ivan N. Dymkov¹

¹ Volgograd State Regional Centre for Urology and Nephrology
86 n.a. General Karbyshev St., Volzhsky, 404120, Russian Federation

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

Abstract

Introduction. The widespread use of modern immunosuppressive therapy schemes has increased the duration of transplanted organ function. However, along with an increase in life expectancy, there is an elevation in malignant neoplasms in patients with a transplanted organ.

Objective. To present own clinical experience in the treatment of patients with malignant skin neoplasms after kidney transplantation.

Materials and methods. Four patients with malignant skin neoplasms were observed in our clinic from 2010 to 2017. Three of them developed Kaposi's sarcoma between 6 months and 6 years after kidney transplantation, and one was diagnosed with squamous-cell skin cancer 10 years after the operation.

Results. After histological verification of Kaposi's sarcoma, excision of neoplasms was performed in two cases, followed by a decrease in the dosage of immunosuppressive drugs. In one case, a complete conversion of immunosuppressive therapy was performed. Stabilization of the oncological process was noted during therapy. However, subsequent deterioration in the function of the transplanted organ was recorded up to a complete loss of function in all patients, which led to the removal of the kidney. A patient with squamous-cell skin cancer underwent surgical treatment with a course of close-focus radiotherapy, but further progression led to a lethal outcome.

Conclusion. Kidney transplant recipients receive lifelong immunosuppressive therapy and represent a high-risk group for developing skin malignancies and an increased risk of cancer mortality. Withdrawal of immunosuppressive drugs, i.e. calcineurin inhibitors, is still the main condition for the complete cure of patients with Kaposi's sarcoma but is accompanied by an extremely high probability of loss of function of the transplanted organ.

Keywords: kidney transplantation; Kaposi's sarcoma; basal-cell skin cancer

Abbreviations: basal-cell skin cancer (BCC); squamous-cell skin cancer (SCC); kidney transplant (KT)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. **Informed consent.** All patients signed an informed consent to the processing and publication of personal data. **Authors' contributions:** D.V. Perlin — research concept, research design development, supervision, scientific text editing; I.V. Alexandrov, A.D. Perlina — data acquisition, data analysis, software support; A.O. Shmanev — literature review; I.N. Dymkov — data analysis, data interpretation, drafting the manuscript. ✉ **Corresponding author:** Ilya Vyacheslavovich Alexandrov; e-mail: argenza@mail.ru **Received:** 07/10/2021. **Accepted:** 07/12/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Perlina A.D., Shmanev A.O., Dymkov I.N. Malignant skin neoplasms in patients after kidney transplantation. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):36-43. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-35-43.

Введение

Современные достижения в области трансплантологии за последние несколько десятилетий привели к значительному увеличению количества выполненных операций и увеличению продолжительности жизни реципиентов. Однако с успехом трансплантации растёт число возможных осложнений, связанных с иммуносупрессивной терапией. К ним относятся прежде всего инфекционные и онкологические заболевания. Частота встречаемости последних примерно в 100 раз превышает заболеваемость в общей популяции [1, 2]. Существенную долю онкологических заболеваний после пересадки почки составляют новообразования кожи [3, 4].

Цель исследования. Представить собственный клинический опыт лечения пациентов со злокачественными новообразованиями кожи после трансплантации почки.

Материалы и методы

В Волгоградском областном уронефрологическом центре с 2010 по 2017 год наблюдали 4 пациента со злокачественными новообразованиями кожи. У трёх из них в период от 6 месяцев до 6 лет после трансплантации почки развилась саркома Капоши, у одного спустя 10 лет после операции был диагностирован плоскоклеточный рак кожи (ПРК). Во всех случаях саркомы Капоши опухоли были локализованы на коже нижних конечностей, у одного из них новообразования были также на лице. ПРК был первоначально обнаружен в левой височной области головы. Общие данные пациентов приведены в таблице 1.

Всем четырём пациентам трансплантация почки была выполнена от трупного донора. Функция трансплантата у трёх из четырёх реципиентов была немедленная, у одного пациента (с развившейся впослед-

Таблица. Характеристика пациентов
Table. Patients demographics

	Пациент 1 <i>Patient 1</i>	Пациент 2 <i>Patient 2</i>	Пациент 3 <i>Patient 3</i>	Пациент 4 <i>Patient 4</i>
Пол <i>Gender</i>	мужской <i>male</i>	мужской <i>male</i>	женский <i>female</i>	мужской <i>male</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	45	52	58	42
Донор <i>Donor</i>	Трупный <i>Deceased</i>	Трупный <i>Deceased</i>	Трупный <i>Deceased</i>	Трупный <i>Deceased</i>
Вид диализа <i>Type of dialysis</i>	Додиализная трансплантация <i>No dialysis</i>	Гемодиализ <i>Hemodialysis</i>	Перитонеальный диализ <i>Peritoneal dialysis</i>	Гемодиализ <i>Hemodialysis</i>
Продолжительность диализа до ТП <i>Duration of dialysis before KT</i>	–	2 года <i>2 years</i>	1 год <i>1 year</i>	6 лет <i>6 years</i>
Функция трансплантата <i>Transplant function</i>	Отсроченная <i>Delayed</i>	Немедленная <i>Immediate</i>	Немедленная <i>Immediate</i>	Немедленная <i>Immediate</i>
Период от ТП до выявле- ния новообразования <i>The period from KT to the detection of a neoplasm</i>	5 месяцев <i>5 months</i>	6 лет <i>6 years</i>	1 год <i>1 year</i>	10 лет <i>10 years</i>
Гистологический тип опухоли <i>Neoplasm histological type</i>	Саркома Капоши <i>Kaposi's sarcoma</i>	Саркома Капоши <i>Kaposi's sarcoma</i>	Саркома Капоши <i>Kaposi's sarcoma</i>	Плоскоклеточный рак кожи <i>Squamous cell skin cancer</i>
Исход <i>Outcome</i>	Трансплантэктомия (Пациент жив) <i>Transplantectomy (Alive)</i>	Трансплантэктомия (Пациент жив) <i>Transplantectomy (Alive)</i>	Трансплантэктомия (Пациент жив) <i>Transplantectomy (Alive)</i>	Прогрессирование заболевания (Летальный исход) <i>Disease progression (Died)</i>

Примечание. ТП — трансплантация почки

Note. KT — kidney transplantation

ствии саркомой Капоши) — отсроченная, с началом восстановления диуреза на восьмые сутки. Двое из трёх пациентов с саркомой Капоши с момента операции получали базовую иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус, микофенолаты и метилпреднизолон, один — циклоспорин, микофенолаты и метилпреднизолон. Пациенту с отсроченной функцией трансплантата в ближайшем послеоперационном периоде дополнительно проведён 7-дневный курс терапии препаратом антитимоцитарных антител (ATG). Пациент с ПРК получал терапию такролимусом, мофетилом микофенолатом и метилпреднизолоном.

Результаты

Во всех трёх случаях саркомы Капоши первым этапом выполняли биопсию новообразований. После гистологической верификации в двух случаях были выполнены иссечения новообразований с последующим

снижением дозировки иммуносупрессивных препаратов, в одном случае выполнена полная конверсия с такролимуса на эверолимус в стартовой дозе 3,5 мг/сутки с достижением целевой концентрации препарата 4,0 – 8,0 нг/мл. После проведённой конверсии отмечена стабилизация состояния с последующим регрессом образований в течение последующих 17 месяцев (рис. 1А – 1В). На фоне снижения концентрации иммуносупрессивного препарата отмечено появление протеинурии до 2,4 г/сутки и рост уровня креатинина крови до 260,0 мкмоль/л, потребовавшие увеличить дозу метилпреднизолона до 10,0 мг в сутки. В течение последующих 3 месяцев вновь отмечен прогрессивный рост новообразований и появление новых очагов, что явилось причиной прекращения иммуносупрессивной терапии, приведшей к потере функции почки и удалению трансплантата. Через 2 месяца отмечен полный регресс образований (рис. 1С).



Рисунок 1. Пациент с саркомой Капоши: А — кожные проявления до конверсии терапии; В — частичный регресс кожных элементов через 1 месяц после конверсии терапии; С — полный регресс кожных элементов через 2 месяца после конверсии терапии

Figure 1. Change in skin manifestations: A — a patient with Kaposi's sarcoma before conversion of therapy; B — partial regression of skin elements 1 month after conversion of therapy; C — complete response, complete regression 2 month after conversion of therapy

У остальных двух пациентов с саркомой Капоши, несмотря на снижение дозировки такролимуса до 1 мг/сутки (пациент 2) и циклоспорина 50 мг/сутки (пациент 3) соответственно, кожные изменения быстро прогрессировали. В обоих случаях также вынужденно была отменена иммуносупрессивная терапия, что также привело к быстрой потере функции трансплантата и его удалению.

У четвертого пациента новообразование кожи в области височной области головы было обнаружено спустя 10 лет после трансплантации. Опухоль была иссечена, верифицирована плоскоклеточная карцинома. Через 2 года был отмечен локальный рецидив

образования, кроме того, выявлены новые очаги на коже лобной области и передней стенки грудной клетки. Все образования были широко иссечены с основанием, при гистологическом исследовании верифицирован ПРК, дополнительно проведен курс близкофокусной лучевой терапии в дозировке 80 Гр. Функция трансплантата оставалась на протяжении всего периода наблюдения стабильной. В связи с категорическим отказом пациента от прекращения иммуносупрессии схема терапии была конвертирована на двухкомпонентную (такролимус + метилпреднизолон). Тем не менее, ещё через 6 месяцев вновь зафиксировано про-

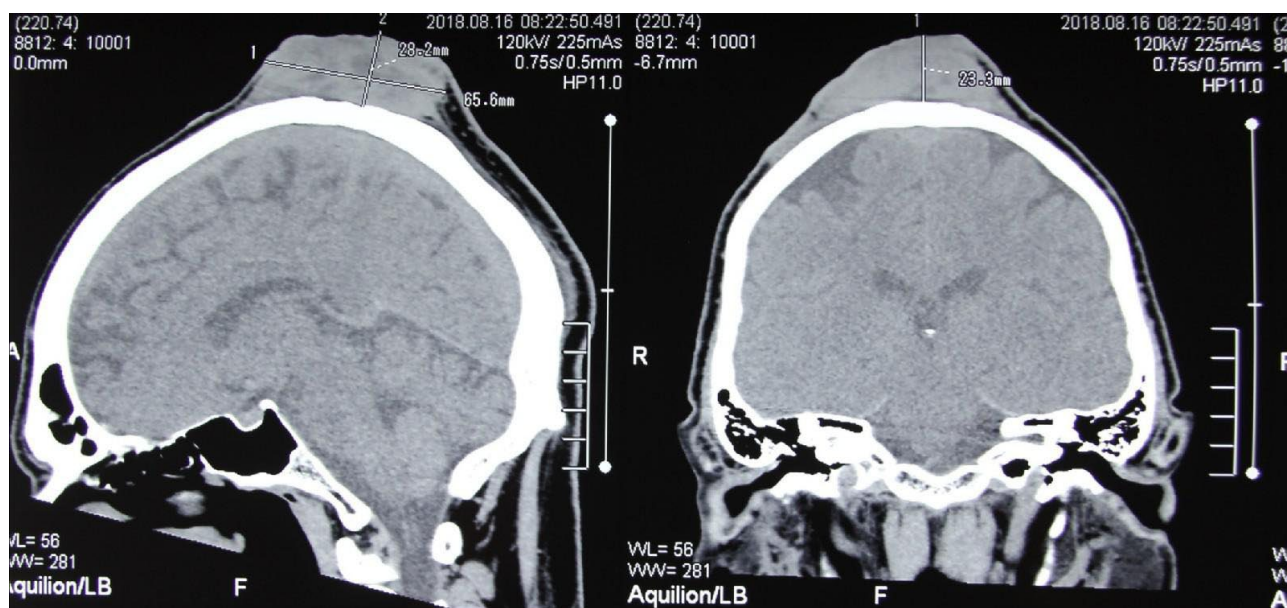


Рисунок 2. Компьютерная томограмма пациента с метастазом в кости черепа
Figure 2. Computed tomography scan of skull bones metastases

грессирование заболевания в мягкие ткани теменной области с поражением костей черепа (рис. 2). Несмотря на проводимую терапию, дальнейшая прогрессия привела к смерти пациента через три года после начала онкологического заболевания.

Обсуждение

Саркома Капоши — это заболевание, ассоциированное с вирусом герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8) и характеризующееся множественными кожными и внекожными новообразованиями эндотелиальной природы. Частота распространения классической формы саркомы Капоши значительно варьируется в различных географических областях от 0,14 на 1 млн жителей (как мужчин, так и женщин) до 10,50 на 1 млн мужчин и 2,7 на 1 млн женщин.

Большую роль в развитии саркомы Капоши после пересадки почки, возможно, играет активация репликации ВГЧ-8 в крови, сопровождающаяся диссеминацией и поражением лимфатических эндотелиальных клеток. Последние превращаются в веретенообразные клетки, которые считаются предшественниками заболевания [5]. Некоторые веретенообразные клетки, вступая в фазу пролиферации, экспрессируют онкопротеины, которые стимулируют секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*), одновременно повышая экспрессию рецепторов *VEGF* на эндотелиальных клетках. Таким образом, возникает порочный круг, играющий ключевую роль в развитии конечной пролиферативной фазы опухоли. Ингибиторы кальциневрина способствуют нарушению регуляции экспрессии рецепторов *VEGF*, тем самым стимулируя ангиогенез и повышая инвазивность опухолевых клеток за счёт механизмов, зависящих от факторов опухолевого роста (*TGF-β*) [6]. Это определённым образом подтверждается полной регрессией саркомы Капоши у некоторых пациентов после отмены всей иммуносупрессивной терапии. Однако такая тактика почти неизбежно приводит к развитию острого отторжения и потере трансплантата.

В отличие от ингибиторов кальциневрина ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (*mTOR*) блокируют индуцируемую факторами роста пролиферацию гемопоэтических и негемопоэтических клеток, включая гладкомышечные клетки со-

судов и бронхов. Их антипролиферативный эффект не ограничен иммунной системой [7, 8]. Связывая *mTOR*, ингибиторы *mTOR* подавляют активацию киназы *p70S6*, что приводит к остановке клеточного цикла между фазами G и S. В частности, антиангиогенная активность эверолимуса связана в большой степени со снижением продукции *VEGF*. Таким образом эверолимус угнетает рост некоторых васкуляризированных опухолей. Назначение *mTOR*-ингибиторов в сочетании с редукцией базовой иммуносупрессивной терапии уже применялось с большим или меньшим успехом при лечении саркомы Капоши у пациентов после трансплантации почки [5, 6]. Однако их эффективность в подобных случаях пока не является достаточно доказанной [9]. Начало деградации кожных элементов саркомы некоторые исследователи наблюдали в среднем через 3 – 4 месяца [6, 7]. В нашем наблюдении прекращение появления новых кожных элементов и деградация старых отмечены через месяц после конверсии на эверолимус. В отличие от G. Stallone et al. (2005) [6] нам не удалось добиться полного исчезновения всех кожных проявлений саркомы Капоши, однако мы получили стойкую ремиссию заболевания в течение более 17 месяцев последующего наблюдения при продолжающейся постепенной регрессии новообразований. Ранее мы наблюдали в ряде случаев полную регрессию всех элементов саркомы после полной отмены иммуносупрессии, которая сопровождалась в итоге потерей трансплантата [10]. Поэтому в данном случае сложно определить, является ли достигнутая стойкая ремиссия результатом прямого воздействия эверолимуса или же следствием отмены такролимуса. Возможно, сочетанием этих факторов. Ранее некоторыми исследованиями было показано достоверное увеличение протеинурии после перевода пациентов на терапию *mTOR*-ингибиторами как с циклоспорином, так и с азатиоприном. Поэтому это явление не может быть объяснено только гемодинамическим эффектом отмены ингибиторов кальциневрина [11]. Значительный рост протеинурии до 2,5 г/сутки у описанного нами пациента отмечен через 3 недели после отмены такролимуса и назначения эверолимуса. По некоторым данным, это явление носит обратимый характер после

возвращения *CNI* [11]. Мы не сочли возможным вновь перейти на такролимус в связи большим риском прогрессии саркомы. Тем не менее уровень протеинурии удалось стабилизировать и даже снизить до 0,4 – 0,5 г/сутки увеличением пероральной дозы метилпреднизолона до 10,0 мг/сутки. Главная опасность уменьшения иммуносупрессии заключается в опасности развития острого и хронического отторжения. Несмотря на довольно быстрое увеличение протеинурии у нашего пациента уровень креатинина плазмы не повышался в течение всего периода наблюдения после полной отмены такролимуса.

Базальноклеточный (БРК) рак кожи и ПРК объединены в группу немеланомных опухолей кожи и происходят из эпителиальных клеток. Источником развития БРК являются клетки базального слоя эпителия, источником ПРК — кератиноциты кожи. Самым значимым фактором риска sporadic (ненаследственных) форм немеланомных опухолей кожи следует считать воздействие на кожу ультрафиолетового излучения. Во многих случаях немеланомные опухоли кожи развиваются на фоне предсуществующих предопухолевых новообразований (вроде актинического кератоза или кератоакантомы).

В 2014 году в Российской Федерации под наблюдением находилось 393 536 больных с немеланомными опухолями кожи (269,3 на 100 000 населения). Прирост заболеваемости составил 2,6% у мужчин (9-е место по величине прироста) и 10,6% у женщин (7-е место по величине прироста). Средний возраст заболевших оказался равным 68,7 лет. Доля больных с I и II стадией на момент выявления заболевания достигла 96,6% [12]. Около половины всех злокачественных новообразований среди пациентов после трансплантации — злокачественные образования кожи [3, 4]. Наиболее важными факторами риска развития злокачественных новообразований кожи у пациентов после трансплантации органов являются количество солнечного света и возраст на момент трансплантации. В значительной мере заболеваемость зависит от продолжительности пребывания на солнце. В регионах с ограниченным воздействием солнца, таких как Нидерланды, риск кожной опухоли составляет 10,0% через 10 лет после трансплантации и 40,0% через

20 лет [13]. В регионах с высокой степенью воздействия солнца, таких как Австралия, заболеваемость составляет 45% через 11 лет после трансплантации и 70,0% через 20 лет [14].

БРК встречается намного чаще, чем ПРК. Тем не менее, частота ПРК у реципиентов трансплантата в 40 – 250 раз выше, чем в общей популяции, тогда как частота БРК в 10 раз выше у пациентов после трансплантации [15, 16]. Это приводит к изменению отношения БРК / ПРК. Нормальная популяция имеет соотношение 5:1, тогда как у пациентов с трансплантатами среднее соотношение составляет от 1:1,8 до 2,3 (диапазон от 1:1,2 до 1:15) [1, 2, 16]. Степень солнечного повреждения в возрасте до 20 лет влияет на частоту ПРК [17]. На участках тела пациентов с трансплантатами, подвергающихся высокому воздействию солнечного света, наблюдается 21-кратное увеличение случаев рака кожи по сравнению с населением в целом по сравнению с 4 – 7-кратным увеличением рака кожи в местах ограниченного солнечного воздействия [1, 16]. Солнечное повреждение в возрасте до 30 лет является основным фактором риска ПРК после трансплантации [15], и риск выше у тех, кто был подвергнут пересадке после 35 лет [18]. Другими независимыми факторами риска являются количество кератотических поражений кожи, таких как вирусные бородавки и актинические кератозы [15], а также сахарный диабет [19], мужской пол и работа на открытом воздухе [20, 21, 22]. ПРК у пациентов с трансплантатами гораздо более агрессивны, часто рецидивируют и приводят к летальному исходу [23, 24]. Развитие метастазов в лимфатических узлах при злокачественных новообразованиях кожи встречаются у 5,8% пациентов, при этом у 75,0% пациентов причиной метастазирования является ПРК [16].

Из 5,1% пациентов после трансплантации, которые умирают от рака кожи, 60,0% имели ПРК и 33,0% имели меланому [16], что представляет собой 10-кратное увеличение смертности от ПРК [25]. Это резко контрастирует со смертностью от рака кожи среди населения в целом, где меланома является наиболее частой причиной смерти. Исследователи установили, что количество выявленных случаев рака увеличивалось в зависимости от продолжительности иммуносупрессии и составило 20,7% через

5 лет, 37,35% через 10 лет и 53,08% через 15 лет после трансплантации [26]. Важным в стратегии лечения злокачественных новообразований кожи являются профилактические меры, включающие в себя защиту от ультрафиолетового излучения, исключение избыточной иммуносупрессивной терапии, элиминацию персистирующей папилломавирусной инфекции. Воздействие УФ-излучения представляется наиболее важным фактором. Все пациенты, перенёвшие трансплантацию, должны пройти осмотр дерматолога до и после трансплантации. Основы защиты от солнца включают использование солнцезащитных кремов с фактором защиты от солнца (SPF) не менее 15, использование защитной одежды и головных уборов и избегание солнца, особенно в часы с 10:00 до 16:00.

Заключение

Реципиенты трансплантата почки пожизненно получают иммуносупрессивную терапию и представляют собой группу высокого риска развития злокачественных образований кожи и повышенного риска смерти от онкологических заболеваний. Необходимо обязательное периодическое наблюдение всех реципиентов дерматологом с целью раннего выявления новообразований кожи. Полная отмена иммуносупрессивных препаратов — ингибиторов кальциневрина — всё ещё остаётся главным условием полного излечения пациентов с саркомой Капоши, однако сопровождается крайне высокой вероятностью потери функции трансплантата.

Литература / References

1. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl.* 1998;147-58. PMID: 10503093
2. Gupta AK, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol.* 1986;122(11):1288-93. <https://doi.org/10.1001/archderm.1986.01660230080015>
3. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc.* 1996;28(2):876-8. PMID: 8623443
4. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet.* 1995;346(8972):403-6. Erratum in: *Lancet* 1995;346(8976):714. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92780-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92780-8)
5. Montaner S, Sodhi A, Molinolo A, Bugge TH, Sawai ET, He Y, Li Y, Ray PE, Gutkind JS. Endothelial infection with KSHV genes in vivo reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcoma genesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes. *Cancer Cell.* 2003;3(1):23-36. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(02\)00237-4](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(02)00237-4)
6. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1317-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042831>
7. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation.* 2004;77(5):760-762. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000115344.18025.0b>
8. Peters T, Traboulsi D, Tibbles LA, Mydlarski PR. Sirolimus: a therapeutic advance for dermatologic disease. *Skin Therapy Lett.* 2014;19(4):1-4. PMID: 25188522
9. Descoeudres B, Giannini O, Graf T, Steiger J, Mayr M. No effect of sirolimus for kaposi sarcoma in a renal transplant recipient. *Transplantation.* 2006;81(10):1472-1474. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000203322.99037.d2>
10. Александров И.В., Молочков В.А., Перлина А.Д., Перлин Д.В. Применение эверолимуса при лечении саркомы Капоши после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015;17(2):60-63. Alexandrov I, Molochkov V, Perlina A, Sapozhnikov A, Zhirkova O, Perlin D. Everolimus for Kaposi sarcoma treatment after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015;17(2):60-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-60-63>
11. Van den Akker JM, Wetzels JF, Hoitsma AJ. Proteinuria following conversion from azathioprine to sirolimus in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2006;70(7):1355-1357. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001792>
12. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: РИИС ФИАН; 2016. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoj G.V., eds. *Zlo-kachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: RIIS FIAN; 2016. (In Russ.)
13. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation.* 1990;49(3):506-509. <https://doi.org/10.1097/00007890-199003000-00006>
14. Sheil AG, Disney AP, Mathew TG, Amiss N, Excell L. Malignancy following renal transplantation. *Transplant Proc.* 1992;24(5):1946-1947. PMID: 1412921
15. Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ, Hartevelt MM, van der Woude FJ, Claas FH, Wolterbeek R, Vandenbroucke JP. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 1993;129(3):242-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb11841.x>
16. Penn I. Skin disorders in organ transplant recipients. External anogenital lesions. *Arch Dermatol.* 1997;133(2):221-223. PMID: 9041837

17. Marks R, Jolley D, Leksas S, Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med J Aust.* 1990;152(2):62-66.
<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1990.tb124456.x>
18. Dyall-Smith D, Ross JB. Cutaneous malignancies in renal transplant recipients from Nova Scotia, Canada. *Australas J Dermatol.* 1995;36(2):79-82.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1995.tb00937.x>
19. Gruber SA, Gillingham K, Sothorn RB, Stephanian E, Matas AJ, Dunn DL. De novo cancer in cyclosporine-treated and non-cyclosporine-treated adult primary renal allograft recipients. *Clin Transplant.* 1994;8(4):388-95.
PMID: 7949545
20. Liddington M, Richardson AJ, Higgins RM, Endre ZH, Venning VA, Murie JA, Morris PJ. Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg.* 1989;76(10):1002-5.
<https://doi.org/10.1002/bjs.1800761005>
21. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, Claudy A, Thivolet J. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(2 Pt 1):222-9.
[https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)90239-2](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)90239-2)
22. Naldi L, Fortina AB, Lovati S, Barba A, Gotti E, Tessari G, Schena D, Diociaiuti A, Nanni G, La Parola IL, Masini C, Piaserico S, Peserico A, Cainelli T, Remuzzi G. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation.* 2000;70(10):1479-84.
<https://doi.org/10.1097/00007890-200011270-00015>
23. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):167-176.
<https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.8290>
24. Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer.* 1993;72(7):2186-9.
PMID: 8374876
25. Euvrard S, Chardonnet Y, Pouteil-Noble C, Kanitakis J, Chignol MC, Thivolet J, Touraine JL. Association of skin malignancies with various and multiple carcinogenic and noncarcinogenic human papillomaviruses in renal transplant recipients. *Cancer.* 1993;72(7):2198-206.
PMID: 8397062
26. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):498-504.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07021.x>

Сведения об авторах

Дмитрий Владиславович Перлин — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ «ВОУНЦ» г. Волжский, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-4415-0903>
e-mail: dvperlin@mail.ru

Илья Вячеславович Александров — кандидат медицинских наук; заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ «ВОУНЦ» г. Волжский, Россия
<http://orcid.org/0000-0003-2628-1640>
e-mail: argenza@mail.ru

Анастасия Дмитриевна Перлина — врач-дерматолог ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского г. Москва, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-0629-1270>
e-mail: japp@mail.ru

Артём Олегович Шманев — врач-онколог ГБУЗ «ВОУНЦ» г. Волжский, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-8807-8819>
e-mail: sparta238@mail.ru

Иван Николаевич Дымков — кандидат медицинских наук; заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ВОУНЦ» г. Волжский, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-1935-9801>
e-mail: dymkoff2303@mail.ru

Information about the authors

Dmitry V. Perlin — M.D., Dr.Sc.(M.), Full Prof.; Head, Dept. of Urology, Nephrology and Transplantation, Volgograd State Medical University; Chief Medical Officer, Volgograd State Regional Centre for Urology and Nephrology Volzhsky, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0002-4415-0903>
e-mail: dvperlin@mail.ru

Ilya V. Aleksandrov — M.D., Cand.Sc.(Med); Deputy Chief Medical Officer for Clinical Expertise, Volgograd State Regional Centre for Urology and Nephrology Volzhsky, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0003-2628-1640>
e-mail: argenza@mail.ru

Anastasya D. Perlina — M.D.; Dermatologist, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute Moscow, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0002-0629-1270>
e-mail: japp@mail.ru

Artem O. Shmanev — M.D.; Oncologist, Volgograd State Regional Centre for Urology and Nephrology Volzhsky, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0002-8807-8819>
e-mail: sparta238@mail.ru

Ivan N. Dymkov — M.D., Cand.Sc.(Med); Deputy Chief Medical Officer for Medical, Volgograd State Regional Centre for Urology and Nephrology Volzhsky, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0002-1935-9801>
e-mail: dymkoff2303@mail.ru



Влияние времени от установления диагноза до радикальной простатэктомии на онкологические результаты при раке предстательной железы высокого риска

© Сергей А. Рева^{1,2}, Александр В. Арнаутов¹, Александр К. Носов²,
Мария В. Беркут², Сергей Б. Петров^{1,2,3}, Алексей М. Беляев^{2,4}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

³ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Аннотация

Введение. На сегодняшний день вопрос о влиянии времени от диагностической биопсии предстательной железы до радикальной простатэктомии на результаты лечения остаётся актуальным.

Цель исследования. Оценить влияние интервала времени от постановки диагноза до радикального лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) на патоморфологические характеристики опухоли и отдалённые онкологические результаты.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с РПЖ высокого риска, которым в период с 2001 по 2019 годы в трёх лечебных учреждениях г. Санкт-Петербурга проведена радикальная простатэктомия с расширенной лимфаденэктомией, и оценка влияния на отдалённые результаты времени от биопсии предстательной железы до радикального лечения.

Результаты. Увеличение интервала времени до хирургического лечения свыше 3 месяцев не сказалось на патоморфологических характеристиках опухоли. 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 79,7%, 67,8% и 52,5% среди пациентов с временем от биопсии до хирургического лечения меньше 30 суток, 30 – 90 суток и более 90 суток, соответственно. Время до радикального лечения не оказало влияния на общую и раково-специфическую выживаемость.

Заключение. Интервал времени от момента выполнения биопсии до проведения хирургического вмешательства, не превышающий 3 месяца, является наиболее благоприятным в отношении отдалённых результатов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; радикальная простатэктомия; биохимический рецидив; выживаемость; интервал до лечения

Аббревиатуры: безрецидивная выживаемость (БРВ); биохимический рецидив (БХР); интервал времени (ИВ); лимфаденэктомия (ЛАЭ); общая выживаемость (ОВ); пальцевое ректальное исследование (ПРИ); простатический специфический антиген (ПСА); простатический специфический мембранный антиген (ПСМА); положительный хирургический край (ПХК); позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография (ПЭТ / КТ); рак предстательной железы (РПЖ); рак предстательной железы высокого риска (РПЖ-ВР); радикальная простатэктомия (РПЭ); раковоспецифическая выживаемость (РСВ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **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:** С.А. Рева — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор литературы, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование, критический обзор, научное руководство; А.В. Арнаутов — обзор литературы, сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, софтверная поддержка; А.К. Носов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное руководство; М.В. Беркут — сбор и анализ

данных, написание текста рукописи; С.Б. Петров, А.М. Беляев — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное редактирование, критический обзор, научное руководство. ✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Александрович Рева; sgreva79@mail.ru
Поступила в редакцию: 14.07.2022. **Принята к публикации:** 13.09.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Рева С.А., Арнаут-
тов А.В., Носов А.К., Беркут М.В., Петров С.Б., Беляев А.М. Влияние времени от установления диагноза до радикальной простатэктомии на
онкологические результаты при раке предстательной железы высокого риска. *Вестник урологии*. 2022;10(3):00-00. DOI: 10.21886/2308-6424-
2022-10-3-44-53.

The impact of the time interval from diagnosis to radical prostatectomy on oncological outcomes in high-risk prostate cancer

© Sergey A. Reva^{1,2}, Aleksander V. Arnautov¹, Aleksander K. Nosov²,
Mariya V. Berkut², Sergey B. Petrov^{1,2,3}, Aleksey M. Belyaev^{2,4}

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University)
6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, 197022

² Petrov National Medical Research Center of Oncology
68 Leningradskaya St., Pesochnyy, St. Petersburg, 197758, Russian Federation

³ Nikiforov Centre of Emergency and Radiation Medicine
4/2 Akademik Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

⁴ Mechnikov North-Western State Medical University
41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

Abstract

Introduction. To date, the impact of the time interval from diagnostic prostate biopsy to radical prostatectomy on treatment outcomes remains a topical issue.

Objective. To evaluate the effect of the timespan from diagnosis to radical treatment of prostate cancer (PCa) patients on tumor morphology and long-term oncological outcomes.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of patients with high-risk PCa who underwent radical prostatectomy with extended lymphadenectomy from 2001 to 2019 in three St. Petersburg clinics was performed. The influence of the time interval from prostate biopsy to radical treatment on long-term outcomes was assessed.

Results. An increase in the time interval before surgical treatment over three months did not affect the tumor morphology. Five-year biochemical relapse-free survival was 79.7%, 67.8% and 52.5% among patients with time interval from biopsy to surgical treatment less than 30 days, 30 – 90 days and more than 90 days, respectively. The time interval prior to radical treatment did not have any effect on overall and cancer-specific survival.

Conclusion. The time interval from prostate biopsy to surgical intervention, not exceeding 3 months, is the most favorable with respect to long-term outcomes.

Keywords: prostate cancer; radical prostatectomy; biochemical relapse; survival; interval before treatment

Abbreviations: biochemical relapse (BCR); cancer-specific survival (CSS); digital rectal examination (DRE); high-risk prostate cancer (HR-PCa); lymphadenectomy (LAE); overall survival (OS); positive surgical margin (PSB); positron emission tomography/computed tomography (PET/CT); prostate cancer (PC); prostate specific antigen (PSA); prostate specific membrane antigen (PSMA); radical prostatectomy (RP); relapse-free survival (RFS); time interval (TI)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration (revised in Fortaleza, Brazil, in October 2013). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** S.A. Reva — research concept, research design development, literature review, data collection, data analysis, statistical data processing, experiment design and implementation, biological material processing, drafting the manuscript, scientific editing, critical review, supervision; A.V. Arnautov — literature review, data collection, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript, software support; A.K. Nosov — research concept, research design development, biological material processing, supervision; M.V. Berkut — data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; S.B. Petrov, A.M. Belyaev — research concept, research design development, work with biological material, scientific editing, critical review, supervision. ✉ **Corresponding author:** Sergey Aleksandrovich Reva; e-mail: sgreva79@mail.ru **Received:** 07/14/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** S.A. Reva, A.V. Arnautov, A.K. Nosov, M.V. Berkut, S.B. Petrov, A.M. Belyaev. The impact of the time interval from diagnosis to radical prostatectomy on oncological outcomes in high-risk prostate cancer. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):44-53. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-44-53.

Введение

Время до выполнения хирургического лечения при онкологических заболеваниях всегда было предметом активного обсуждения. Изменившаяся в последнее время концепция в отношении локализованных форм рака предстательной железы (РПЖ) позволила пересмотреть подходы не только к неагрессивным вариантам, но и к РПЖ высокого риска (РПЖ-ВР).

Несмотря на то, что отечественные стандарты подразумевают как можно более раннее оказание медицинской помощи онкологическим пациентам, в ряде ситуаций (социально-географические причины, необходимость коррекции сопутствующих заболеваний, нежелание пациента проводить лечение в момент выявления РПЖ, продолжительное лечение осложнений или воспалительного процесса после биопсии простаты и другие) выполнить это затруднительно. Сложившаяся в начале 2020 года эпидемиологическая ситуация обострила значение влияния интервала времени (ИВ) до начала лечения заболевания, которое было вынужденно отложено для многих пациентов. Более того, многие организации, такие как Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU), Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и другие сформировали собственные рекомендации по тактике с пациентами с верифицированным РПЖ (в том числе и высокого риска) в условиях пандемии [1, 2]. Тем не менее вопрос о влиянии интервала времени до начала лечения РПЖ на онкологические результаты чрезвычайно актуален.

Цель исследования. Оценить влияние интервала времени от постановки диагноза до радикального лечения больных раком предстательной железы на патоморфологические характеристики опухоли и отдалённые онкологические результаты.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с РПЖ высокого риска, которым в период с 2001 по 2019 годы в трёх лечебных учреждениях г. Санкт-Петербурга (отделение онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, отделение онкоурологии ПСБГМУ им. И.П. Павлова, отделение урологии ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова) выполнено радикальное

хирургическое лечение в объёме радикальной простатэктомии (РПЭ) с расширенной лимфаденэктомией.

Критерии включения. Все пациенты имели высокий риск прогрессирования вследствие как минимум одного из критериев: уровень ПСА > 20 нг/мл, группа ISUP 4 – 5 (сумма Глисона > 8), степень местной распространённости сТ3а и выше. Стадирование проводили согласно стандартам EAU, актуальным на момент выявления заболевания. Критериями включения в исследование были морфологически подтверждённая аденокарцинома предстательной железы, локализованные и местнораспространённые формы, отнесённые по критериям NCCN к группе высокого риска прогрессирования [3], отсутствие региональных и отдалённых метастазов, отсутствие в анамнезе ранее терапии, проводимой по поводу рака простаты, возраст ≤ 75 лет, индекс Karnofsky > 70%, отсутствие активной сопутствующей патологии (включая второе онкозаболевание), полная информация о клиническом стадировании, лечебном этапе, результатах патоморфологического исследования биопсийного и послеоперационного материала, данные послеоперационного наблюдения в течение как минимум одного года. Из исследования исключены пациенты с метастатическим (отдалённые метастазы и/или поражение регионарных лимфоузлов) процессом, а также получившие с момента постановки диагноза до РПЭ лучевую терапию или системное лечение (гормональную, химиогормональную терапию).

Обследование до операции и стадирование. На этапе консультирования после обследования все пациенты были проинформированы со взятием согласия, что диагностика распространённости процесса и коррекция сопутствующей патологии при необходимости могут потребовать больше времени и увеличить ИВ до выполнения операции. Тактика и конфиденциальность данных соответствовали принципам Хельсинкской декларации. Стадирование и стратификацию в группу высокого риска проводили на основании объективного обследования (включая пальцевое ректальное исследование), лабораторных показателей (ПСА), данных биопсии (выполняли под трансректальным ультразвуковым контролем, взятием обычно 12 – 16 столбиков ткани из обеих долей простаты, семенных пузырьков) согласно

системе классификации Международного общества уропатологов (International Society of Urological Pathology, ISUP) пересмотров 2005, 2014 годов, данных лучевой диагностики (МРТ таза, КТ грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфия).

ИБ считали количество суток между выполнением биопсии простаты и выполнением РПЭ. В зависимости от ИБ пациенты были разделены на группы: получившие хирургическое лечение в течение 30 дней, в промежутках между 30 и 90 днями и более 90 дней.

Хирургическое лечение и патоморфологическая оценка препарата. Всем пациентам планировали выполнение лапароскопической радикальной простатэктомии (удаление предстательной железы, семенных пузырьков) без нервосбережения, с двухсторонней расширенной лимфаденэктомией (ЛАЭ) в ранее описанном объеме [4]. Все операции были выполнены одним из хирургов бригады, каждый из которых обладал на момент её выполнения опытом лапароскопических вмешательств (А.Н., С.П., С.Р.). Согласно рекомендациям [5], оценку патоморфологического материала проводили до начала лечения и после РПЭ.

Неблагоприятные патоморфологические изменения определяли как повышение агрессивности опухоли (по сравнению с биопсийным материалом), местнораспространённый процесс (pT3a) или инвазия в семенные пузырьки, позитивный хирургический край или наличие метастазов в регионарные лимфоузлы (pN1).

Режим наблюдения и оценки эффективности лечения. Динамику ПСА оценивали путём сравнения показателя до начала лечения, далее — ежемесячно до хирургического лечения, после него — через 1 месяц, далее — каждые 3 месяца до 2 лет, далее — каждые 6 месяцев. После РПЭ при достижении уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл его дальнейший рост в виде двух последовательных повышений выше уровня более $0,2$ нг/мл расценивали как биохимический рецидив (БХР).

Влияние времени с момента биопсии до радикальной простатэктомии определяли по разнице между группами неблагоприятных послеоперационных патоморфологических характеристик (ПХК, местная распространённость, сумма Глисона 8 и выше, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов), выживаемость без БХР, выживаемость без отдалённых метастазов,

раковоспецифическая (PCB) и общая выживаемость (ОВ).

Методы статистического анализа. Статистический анализ был проведён с использованием программы «GraphPad Prism» ver. 8.0.1 ("GraphPad Software Inc.", LaJolla, CA, USA). Показатели подвергнуты анализу на нормальность распределения с помощью тестов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Общая, раковоспецифическая и безрецидивная выживаемости (ОВ, PCB и БРВ) оценены по методу Kaplan-Mayer с использованием log-rank-теста. Статистически значимым было принято значение $p < 0,05$. Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках были использованы следующие методы статистики: Pearson chi-square, тест Mann-Whitney, t-критерий Student, критерий Wilcoxon, поправка Bonferroni для множественных сравнений.

Результаты

За указанный период времени пролечено и соответствовало критериям включения в анализ 305 пациентов. Предоперационные характеристики пациентов во всех группах были сопоставимы по возрасту, уровню общего ПСА, степени дифференцировки (сумме Глисона) (табл. 1). Медиана наблюдения за пациентами в группе получивших лечение в течение менее 30 суток, 30-90 суток и более 90 суток составила соответственно 83,6 (67,9 – 110,2), 81,6 (63,5 – 107,3) и 77,5 (60,5 – 105,3) месяцев.

Основными причинами отсроченного получения лечения были социально-географические сложности (удалённое проживание и время оформления документации, невозможность госпитализации в связи с новой коронавирусной инфекцией), необходимость коррекции сопутствующих заболеваний, проведение неoadъювантной терапии, а также нежелание пациента проводить лечение в момент выявления РПЖ.

Ранние онкологические результаты лечения пациентов с РПЖ-ВР представлены в таблице 2. Основные морфологические характеристики не отличались между пациентами, имевшими время наблюдения от биопсии до хирургического лечения менее 30 суток и 30 – 90 суток ($p > 0,05$). Увеличение интервала времени до хирургического лечения свыше 3 месяцев не сказалось на патоморфологических характеристиках опу-

Таблица 1. Характеристики пациентов до начала лечения
Table 1. Characteristics of patients before treatment

Характеристики Characteristics	Время от биопсии до хирургического лечения Time interval from biopsy to surgical treatment			p
	< 30 суток < 30 days (n = 65)	30 – 90 суток 30 – 90 days (n = 162)	> 90 суток > 90 days (n = 78)	
Возраст, лет [средн. (IQR) ± SD] Age, years [mean (IQR) ± SD]	63,0 (59,0 – 68,5) ± 6,6	64,5 (59,0 – 69,0) ± 6,4	62,0 (58,7 – 67,0) ± 6,7	0,566
ПСА при постановке диагно- за, нг/мл [медиана (IQR)] PSA at diagnosis, ng/ml [median (IQR)]	17,6 (11,0 – 27,0)	20,5 (11,0 – 30,2)	21,0 (12,3 – 30,5)	0,513
Сумма Глисона по данным биопсии [n (%)] Gleason score according to biopsy [n (%)]:				
ISUP1	25 (38,5)	59 (36,4)	21 (26,9)	0,259
ISUP2	14 (21,5)	44 (27,2)	19 (24,4)	0,663
ISUP3	7 (10,8)	13 (8,0)	11 (14,1)	0,339
ISUP4	16 (24,6)	40 (24,7)	23 (29,5)	0,704
ISUP5	3 (4,6)	6 (3,7)	4 (5,1)	0,865
Клиническая стадия (cTNM) [n (%)] Clinical stage (cTNM) [n (%)]:				
< T2b	8 (12,3)	35 (21,6)	20 (25,6)	0,132
T2c	17 (26,2)	47 (29,0)	18 (23,1)	0,615
T3a	31 (47,7)	54 (33,3)	19 (24,4)	0,013
> T3b	9 (14,5)	26 (16,1)	21 (26,9)	0,920

Примечание. ПСА — простатспецифический антиген; ISUP — International Society of Urological Pathology, международное общество уропатологов
Note. PSA — prostate-specific antigen; ISUP — International Society of Urological Pathology

холи. При этом назначение адъювантной терапии было проведено у 63 (20,7%), частота лечения не различалась между группами.

Анализ Kaplan-Meier показал, что 5-летняя выживаемость без БХР была 79,7 %, 67,8% и 52,5% среди пациентов с временем от биопсии до хирургического лечения соответственно меньше 30 суток, 30 – 90 и более 90 суток (рис. 1). Сравнение показателей РСВ и ОВ между пациентами, получившими лечение в разные сроки с момента биопсии, не показало разницы в выживаемости в зависимости от ИВ (рис. 2)

Обсуждение

Результаты первых работы, посвящённых вопросу срочности выполнения РПЭ, были противоречивыми. Так, в одной из первых работ, оценившей влияние ИВ на показатели выживаемости при раке простаты, показано, что среди 645 пациентов (позадилонная РПЭ с 1987 по 1997 годы) 10-летняя выживаемость без БХР была значительно выше у тех больных, которым была выполнена операция в течение первых 3 месяцев после биопсии простаты

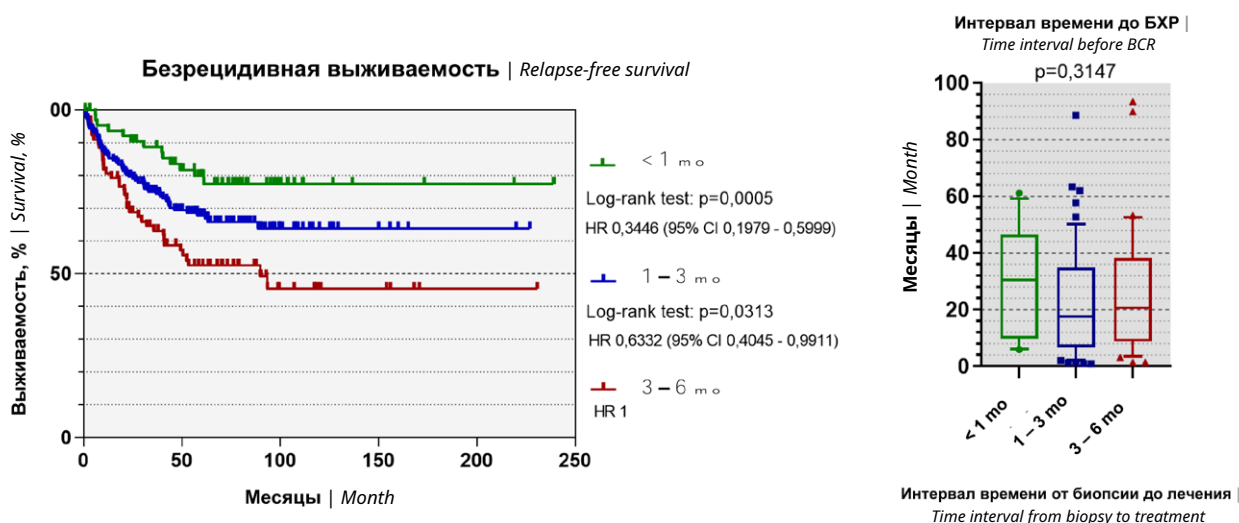
(74,6%) по сравнению с большим ИВ (61,3%, $p < 0,05$) [6]. Параллельно М.А. Khan et al. (2004) провели анализ результатов лечения группы больных, выполненный после длительного наблюдения (радикальное хирургическое лечение проводилось в 1989 – 1994 годы) за 926 пациентами после позадилонной РПЭ. При этом только 162 пациента были прооперированы в течение 60 дней после биопсии простаты. В группе пациентов, получивших лечение в первые 5 месяцев после установки диагноза 5- и 10-летняя выживаемость без БХР составили, соответственно, 89% и 87% ($p < 0,04$ в анализе с группой лечения в течение 5 месяцев после биопсии). Различий в выживаемости без БХР между пациентами, получившими лечение в разные сроки, выявлено не было. Тем не менее, в данной работе использовались отличающиеся от анализируемых в сегодняшние дни методы клинической оценки стадии, стратификации по группам риска и критерии патоморфологической оценки. Так, среди включённых в анализ пациентов и пролеченных в срок > 4 месяцев после биопсии было только трое (2%) с клиниче-

Таблица 2. Корреляция патоморфологических результатов и времени до РПЭ
Table 2. Correlation of pathomorphological results and time interval to prostatectomy

Характеристики Characteristics	Время от биопсии до хирургического лечения Time from biopsy to surgical treatment			p
	< 30 суток < 30 days (n = 65)	30 – 90 суток 30 – 90 days (n = 162)	> 90 суток > 90 days (n = 78)	
Сумма Глисона по данным морфологического исследования [n (%)]: Gleason score according to pathomorphological data [n (%)]:				
ISUP1	14 (21,5)	25 (15,4)	11 (14,1)	0,436
ISUP2	29 (44,6)	56 (34,6)	28 (35,9)	0,355
ISUP3	10 (15,4)	44 (27,2)	17 (21,8)	0,154
ISUP4	8 (12,3)	21 (12,9)	12 (15,4)	0,835
ISUP5	4 (6,2)	16 (9,9)	10 (12,8)	0,410
Местная распространённость (pT) [n (%)]: Advanced T stage (pT) [n (%)]				
< T2b	8 (12,3)	8 (5,0)	7 (9,0)	0,140
T2c	25 (38,5)	77 (47,5)	33 (42,3)	0,425
T3a	16 (24,6)	30 (18,5)	9 (11,5)	0,124
> T3b	16 (24,6)	47 (29,0)	29 (37,2)	0,238
Поражение региональных ЛУ (pN1) [n (%)] Involvement of regional lymph nodes (pN1) [n (%)]				
ПХК [n (%)] PSM [n (%)]	11 (16,9)	35 (21,6)	21 (26,9)	0,351
Назначение адъювантной терапии [n (%)]: Adjuvant therapy appointment [n (%)]				
Всего Total	12 (18,5)	31 (19,1)	20 (25,6)	0,449
ГТ HT	9 (13,9)	15 (9,3)	9 (11,5)	0,585
ЛТ RT	3 (4,6)	14 (8,6)	8 (10,3)	0,577
ГТ + ЛТ HT + RT	0 (0,0)	2 (1,2)	3 (3,9)	0,920
Примечание. ГТ — гормональная терапия; ЛТ — лучевая терапия; ЛУ — лимфоузлы; ПХК — положительный хирургический край; ISUP — International Society of Urological Pathology, международное общество уропатологов				
Note. HT — hormonal therapy; RT — radiation therapy; LN — regional lymph nodes; PSM — positive surgical margin				

Примечание. ГТ — гормональная терапия; ЛТ — лучевая терапия; ЛУ — лимфоузлы; ПХК — положительный хирургический край; ISUP — International Society of Urological Pathology, международное общество уропатологов

Note. HT — hormonal therapy; RT — radiation therapy; LN — regional lymph nodes; PSM — positive surgical margin

**Рисунок 1.** Выживаемость без биохимического рецидива среди больных раком предстательной железы высокого риска с различными интервалами времени (А) и диапазон времени до развития биохимического рецидива в группах (статистически значимо не различается) (В)**Figure 1.** Biochemical-free survival among high-risk prostate cancer patients with different time intervals (A) and the time interval before the development of biochemical relapse in the groups (statistically insignificant) (B)

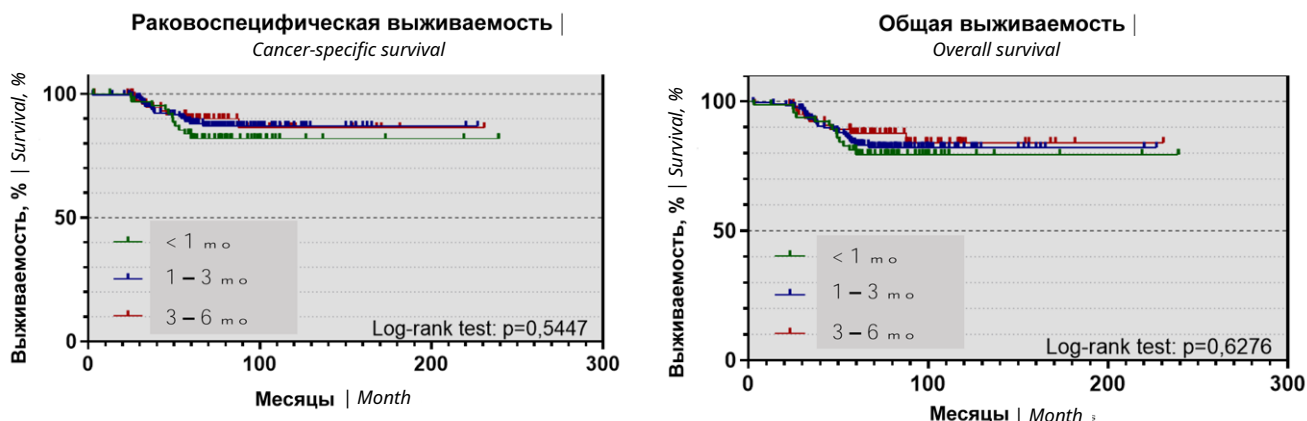


Рисунок 2. Раковоспецифическая (А) и общая (В) выживаемость в группах с различным интервалом времени до РПЭ

Figure 2. Cancer-specific (A) and overall (B) survival in groups with different time intervals before prostatectomy

ски местнораспространённым процессом (устанавливался только на основании данных пальцевого ректального исследования (ПРИ)), тогда как патоморфологически Т3а и больше выявлялась у 40,6% больных [7].

В оценке влияния ИВ на результаты РПЭ D. Patt et al. (2020) показали, что во второй квартал 2020 года количество РПЭ уменьшилось приблизительно на 50% по сравнению с аналогичным периодом 2019 года [8]. В данном анализе не учитывается определение «интервал времени» и «отсроченное лечение», которое в разных исследованиях трактуется по-разному. Большинство авторов (в том числе и современных) расценивают ИВ в определении отсроченного лечения как 3 месяца [9, 10], тогда как в некоторых работах этот интервал составлял 6 месяцев [11], а другие не имели пограничных значений, включая различные интервалы: фиксированные — ≤ 3 , 4 – 6, 7 – 12, 12 – 26 и больше 26 недель [12] или непрерывно-переменные [13].

Среди работ, учитывающих используемые в настоящее время критерии высокого риска прогрессирования, принято оценивать как ранние результаты, такие как неблагоприятная патоморфология по сравнению с клиническими данными (повышение степени местной распространённости, агрессивности опухоли, частота ПХК, местной распространённости, инвазии в семенные пузырьки и pN+) и частота назначения адъювантного лечения, так и отдалённые онкологические показатели (выживаемость без БХР, РСВ, ОБ).

Изменение патоморфологических показателей в связи со временем до лечения — наиболее частая первичная конечная точка во многих исследованиях. Анализ результа-

тов лечения 332 пациентов (РПЭ с 2014 по 2018 годы) показал влияние увеличения ИВ более чем на 3 месяца на большую частоту экстрапростатического распространения (pT3) ($p = 0,04$) [10], тогда как P. Patel et al. (2019) не выявили различий в каких-либо неблагоприятных патоморфологических результатах (ПХК, pT3 и выше, N+), если РПЭ выполняется с задержкой до 6 месяцев [14]. В нашем исследовании при выполнении РПЭ в срок более чем 3 месяца после биопсии отмечено повышение частоты положительного хирургического края по сравнению с теми, кто был прооперирован в первые 30 суток после постановки диагноза, однако различий по этому показателю среди получивших лечение в первые 30 суток и в 1 – 3 месяца после операции выявлено не было.

Наиболее неоднозначно ситуация выглядит с влиянием ИВ на вероятность развития БХР. Среди имеющихся на сегодняшний день в распоряжении исследований, несколько при РПЖ-ВР показали влияние времени между биопсией и РПЭ на частоту рецидива, однако единого мнения о его продолжительности нет. Среди показавших влияние ИВ на БХР наименьший период отмечен у M. Zanaty et al. (2018). В их работе, включившей в анализ 619 пациентов, только отнесённые к высокому риску прогрессировали по критериям D'Amico имели выше вероятность БХР при выполнении РПЭ более чем через 3 месяца с момента биопсии по сравнению с меньшим ИВ ($p < 0,001$) [13]. Значительно больший ИВ получен в исследовании N. Fossati et al. (2017): первые 12 месяцев с момента выполнения биопсии не повышают риск БХР, а после этого периода в группе высокого риска вероятность рецидива становится достоверно выше ($HR = 1,02$; $p =$

0,0005) [15]. В то же время в ряде современных работ не выявлено взаимосвязи ИВ между биопсией и лечением с риском БХР и РСВ [16]. Аналогичные результаты в этом исследовании показаны в отношении влияния времени до начала лечения на ещё один онкологический показатель — выживаемость без метастазов. Она также не различалась у тех, кто получил лечение в 3 месяца и более 3 месяцев после постановки диагноза, даже у пациентов с наиболее агрессивными опухолями (сумма Глисона 9 – 10): развития метастазов в течение 5 лет в этой подгруппе не отмечено, соответственно, у 81% и 71% ($p = 0,9$). По полученным нами данным, выполнение РПЭ в срок более 90 суток приводит к снижению безрецидивной выживаемости. При этом различий в онкологических результатах между теми, кто был прооперирован в течение 30 суток после выполнения биопсии и пролеченными в срок 1 – 3 месяца не выявлено.

Наши результаты не показали различий между РСВ и ОВ во всех трёх группах — прооперированных в течение месяца после установки диагноза, 1 – 3 месяцев и более чем 3 месяца. В то же время недавний системный обзор E. Laukhtina et al. (2021), включивший в анализ влияния времени до начала лечения на онкологические результаты 19 исследований, показал значимые различия в результатах исследований о влиянии интервала между биопсией и РПЭ на онкологические результаты. Авторами сделан вывод о том, что, несмотря на кажущееся безопасное наблюдение за пациентами с раком простаты высокого риска до 2 – 3 месяцев, нет единого мнения о допустимом ИВ, после которого можно с уверенностью говорить об ухудшении онкологических результатов [17].

Таким образом, большинство современных данных говорит о том, что, вероятно, риск нерешённых и приводящих к отсрочке лечения проблем (например, риск коронавирусной инфекции или нестабилизированной сопутствующей патологии) оказывает более выраженное влияние на выживаемость чем онкологические характеристики [18]. Кроме того, практически нет исследований, подтверждающих влияние ИВ на такие онкологические показатели, как РСВ и ОВ.

Влияние на ИВ могут оказывать методы исследования, которые используются в первичной диагностике неметастатического РПЖ относительно недавно, напри-

мер, ПЭТ/КТ. Так, A.L. Nesbitt et al. (2020), проанализировав 332 случая обследования и лечения пациентов с РПЖ высокого риска выявили, что проведение первичного стадирования с использованием ПСМА и ПЭТ/КТ по сравнению с пациентами, у которых оценка распространённости проводилась по стандартной методике (КТ и остеосцинтиграфия), приводит к увеличению времени между биопсией и постановкой окончательного диагноза ($47,1 \pm 40,4$ против $32,3 \pm 22,9$ дней; $p < 0,01$), однако в целом уменьшает время между биопсией и хирургическим лечением ($109,5 \pm 64,7$ против $132,5 \pm 70,8$ дней, $p < 0,01$) [10]. В нашем исследовании с 2017 года 32 пациентам выполнена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA или ^{11}C -холином. При невозможности проанализировать по отдельности ИВ на этапе диагностики среднее общее время до выполнения РПЭ в группе РПЖ-ВР — 73,7 (от 18 до 179) дней при выполнении ПЭТ/КТ. Учитывая возможную пользу в принятии решения относительно лечебной тактики при выполнении ПЭТ/КТ пациентам с РПЖ-ВР [19], такой подход в диагностике распространённости процесса у этих пациентов представляется целесообразным.

Заключение

Время с момента выявления заболевания до хирургического лечения не является основным определяющим фактором при РПЖ. Тем не менее интервал времени от момента выполнения биопсии и получения гистологического заключения на проведение хирургического вмешательства должен составлять не более 3 месяцев. В случае превышения этого срока отмечается повышение частоты положительного хирургического края (по сравнению с теми, кто был прооперирован в первые 30 суток после постановки диагноза). Кроме того, выполнение РПЭ в срок более 90 суток приводит к снижению безрецидивной выживаемости. При этом не существует различий в онкологических результатах между теми, кто был прооперирован в течение 30 суток после выполнения биопсии и пролеченными в срок 1 – 3 месяца.

Таким образом, в случае РПЖ высокого риска интервал времени до 3 месяцев можно считать безопасным в отношении выявления менее благоприятных патоморфологических характеристик и выживаемости без БХР.

Литература / References

1. Wallis CJD, Catto JWF, Finelli A, Glaser AW, Gore JL, Loeb S, Morgan TM, Morgans AK, Mottet N, Neal R, O'Brien T, Odisho AY, Powles T, Skolarus TA, Smith AB, Szabados B, Klaassen Z, Spratt DE. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Genitourinary Cancer Care: Re-envisioning the Future. *Eur Urol*. 2020;78(5):731-742. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.030>
2. Teoh JY, Ong WLK, Gonzalez-Padilla D, Castellani D, Dubin JM, Esperto F, Campi R, Gudaru K, Talwar R, Okhunov Z, Ng CF, Jain N, Gauhar V, Wong MC, Wroclawski ML, Tanidir Y, Rivas JG, Tiong HY, Loeb S; UroSoMe Working Group. A Global Survey on the Impact of COVID-19 on Urological Services. *Eur Urol*. 2020;78(2):265-275. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.025>
3. Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology*. 2012;80(5):1075-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.040>
4. Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д., Арнаутков А.В., Зятчин И.В., Беркут М.В., Петров С.Б. Результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска: мультицентровой анализ. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020;(3):36-42.
5. Reva S.A., Nosov A.K., Korol V.D., Arnautov A.V., Zyatchin I.V., Berkut M.V., Petrov S.B. Results of treatment of patients with high-risk prostate cancer: multicenter analysis. *Experimental and clinical urology*. 2020;(3):36-42. (In Russ) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-36-42>
6. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol*. 2001;165(1):119-25. <https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00030>
7. Nam RK, Jewett MA, Krahn MD, Robinette MA, Tsihlias J, Toi A, Ho M, Evans A, Sweet J, Trachtenberg J. Delay in surgical therapy for clinically localized prostate cancer and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Can J Urol*. 2003;10(3):1891-8. PMID: 12892576
8. Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, Boitnott JK, Walsh PC, Partin AW. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 1):1835-9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000140277.08623.13>
9. Patt D, Gordan L, Diaz M, Okon T, Grady L, Harmison M, Markward N, Sullivan M, Peng J, Zhou A. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020;4:1059-1071. <https://doi.org/10.1200/CCI.20.00134>
10. Diamand R, Ploussard G, Roumiguié M, Oderda M, Benamran D, Fiard G, Peltier A, Simone G, Van Damme J, Malavaud B, Iselin C, Descotes JL, Roche JB, Quackels T, Roumeguère T, Albisinni S. Timing and delay of radical prostatectomy do not lead to adverse oncologic outcomes: results from a large European cohort at the times of COVID-19 pandemic. *World J Urol*. 2021;39(6):1789-1796. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03402-w>
11. Nesbitt AL, Smith PG, Antoniou S, Evans GA, Pridgeon SW. Delay to radical prostatectomy: who, why and does it matter? *J Clin Urol*. 2020;14(3):207-212. <https://doi.org/10.1177/2051415820945933>
12. Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, Perez N, Shinohara K, Carroll PR. Immediate versus delayed radical prostatectomy: updated outcomes following active surveillance of prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(3):458-63. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.011>
13. Westerman ME, Sharma V, Bailey GC, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Thompson RH, Tollefson MK, Karnes RJ. Impact of time from biopsy to surgery on complications, functional and oncologic outcomes following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2019;45(3):468-477. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0196>
14. Zanuty M, Alnazari M, Ajib K, Lawson K, Azizi M, Rajih E, Alenizi A, Hueber PA, Tolmier C, Meskawi M, Saad F, Pompe RS, Karakiewicz PI, El-Hakim A, Zorn KC. Does surgical delay for radical prostatectomy affect biochemical recurrence? A retrospective analysis from a Canadian cohort. *World J Urol*. 2018;36(1):1-6. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2105-6>
15. Patel P, Sun R, Shiff B, Trpkov K, Gotto GT. The effect of time from biopsy to radical prostatectomy on adverse pathologic outcomes. *Res Rep Urol*. 2019;11:53-60. <https://doi.org/10.2147/RRU.S187950>
16. Fossati N, Rossi MS, Cucchiara V, Gandaglia G, Dell'Oglio P, Moschini M, Suardi N, Dehò F, Montorsi F, Schiavina R, Mottrie A, Briganti A. Evaluating the effect of time from prostate cancer diagnosis to radical prostatectomy on cancer control: Can surgery be postponed safely? *Urol Oncol*. 2017;35(4):150.e9-150.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.11.010>
17. Gupta N, Bivalacqua TJ, Han M, Gorin MA, Challacombe BJ, Partin AW, Mamawala MK. Evaluating the impact of length of time from diagnosis to surgery in patients with unfavourable intermediate-risk to very-high-risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int*. 2019;124(2):268-274. <https://doi.org/10.1111/bju.14659>
18. Laukhtina E, Sari Motlagh R, Mori K, Quhal F, Schuettfort VM, Mostafaei H, Katayama S, Grossmann NC, Ploussard G, Karakiewicz PI, Briganti A, Abufaraj M, Enikeev D, Pradere B, Shariat SF. Oncologic impact of delaying radical prostatectomy in men with intermediate- and high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 2021;39(11):4085-4099. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03703-8>
19. Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, Knoll T, Grivas S, Babjuk M, Harding C, Breda A, Bex A; GORRG Group, Rassweiler JJ, Gözen AS, Pini G, Liatsikos E, Giannarini G, Mottrie A, Subramaniam R, Sofikitis N, Rocco BMC, Xie LP, Witjes JA, Mottet N, Ljungberg B, Roupert M, Laguna MP, Salonia A, Bonkat G, Blok BFM, Türk C, Radmayr C, Kitrey ND, Engeler DS, Lumen N, Hakenberg OW, Watkin N, Hamid R, Olsburgh J, Darraugh J, Shepherd R, Smith EJ, Chapple CR, Stenzl A, Van Poppel H, Wirth M, Sønksen J, N'Dow J; EAU Section Offices and the EAU Guidelines Panels. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: An Organisation-wide Collaborative Effort to Adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the Coronavirus Disease 2019 Era. *Eur Urol*. 2020;78(1):21-28. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.056>
20. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shaker R, Wong LM, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Iravani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)

Сведения об авторах

Сергей Александрович Рева — кандидат медицинских наук; заведующий онкологическим отделением №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
e-mail: sgreva79@mail.ru

Александр Валерьевич Арнаут — врач-уролог онкологического отделения №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>
e-mail: av-arnautov@yandex.ru

Александр Константинович Носов — кандидат медицинских наук; заведующий отделением онкоурологии, старший научный сотрудник отделения общей онкологии и урологии, доцент методического аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
e-mail: naku-ro@yandex.ru

Мария Владимировна Беркут — врач-уролог отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
e-mail: berkutv91@gmail.com

Сергей Борисович Петров — доктор медицинских наук, профессор; руководитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; руководитель отделения урологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>
e-mail: petrov-uro@yandex.ru

Алексей Михайлович Беляев — доктор медицинских наук, профессор; директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; главный внештатный онколог Северо-Западного федерального округа
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>
e-mail: oncl@rion.spb.ru

Information about the authors

Sergey A. Reva — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Oncology Division No. 6 (Andrology and Oncological Urology), Research Center of Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University); Researcher, Petrov National Medical Research Center of Oncology
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
e-mail: sgreva79@mail.ru

Aleksander V. Arnautov — M.D.; Urologist, Oncology Division No. 6 (Andrology and Oncological Urology), Research Centre of Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University)
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>
e-mail: av-arnautov@yandex.ru

Aleksander K. Nosov — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Oncological Urology Division, Senior Researcher, Dept. of General Oncology and Urology, Assoc.Prof., Methodological Accreditation and Simulation Centre, Petrov National Medical Research Institute of Oncology
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
e-mail: naku-ro@yandex.ru

Maria V. Berkut — M.D., Urologist; of the Oncological Urology Division, Petrov National Medical Research Institute of Oncology
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
e-mail: berkutv91@gmail.com

Sergey B. Petrov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Research Centre of Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University); Leading Researcher, Petrov National Medical Research Institute of Oncology; Head, Urology Division, Nikiforov Centre of Emergency and Radiation Medicine
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>
e-mail: petrov-uro@yandex.ru

Alexey M. Belyaev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Director, Petrov National Medical Research Institute of Oncology; Head, Dept. of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University; Chief Freelance Oncologist, North-Western Federal District
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>
e-mail: oncl@rion.spb.ru



Роль генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза

© Александр В. Савилов¹, Марк Джайн^{2,3}, Даниил М. Анохин³,
Мария Е. Коцепуга³, Александр С. Тивтикян², Лариса М. Самоходская^{2,3},
Дмитрий А. Охоботов^{2,3}, Елизавета В. Афанасьевская³, Вадим Н. Мамедов⁴,
Алевтина С. Шурыгина³, Сергей П. Шершнев¹, Армаис А. Камалов^{1,3}

¹ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России
107014, Россия, г. Москва, Большая Оленья ул., владение 8 А

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» — Медицинский научно-образовательный центр
119234, Россия, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корпус 10

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» — Факультет фундаментальной медицины
119192, Россия, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корпус 1

⁴ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы»
119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 1

Аннотация

Введение. Уролитиаз — это полиэтиологическое заболевание мочевыделительной системы. Эпидемиологические данные об уролитиазе неутешительны: за последние 30 лет число больных уролитиазом увеличилось на 48,57%, а смертность из-за него — на 17,12%. Однонуклеотидные полиморфизмы в различных генах могут оказывать влияние на риск развития и рецидива данного заболевания. Ранняя диагностика генетической предрасположенности пациента к рецидивирующему уролитиазу важна для проведения эффективной профилактики мочекаменной болезни.

Цель исследования. Изучить ассоциации присутствия однонуклеотидных полиморфизмов *rs3134057 (TNFRS11B)*, *rs851982 (ESR1)*, *rs1540339 (VDR)*, *rs2202127 (CASR)*, *rs526906 (KL)* с развитием рецидивирующего уролитиаза.

Материалы и методы. В основную группу были включены 96 больных уролитиазом с камнем в одном из мочеточников, из которых 45 страдали от рецидивирующего уролитиаза; контрольная группа состояла из 51 добровольца. У всех участников были взяты образцы венозной крови, из крови была выделена ДНК, которую затем анализировали в отношении каждого из изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическая обработка данных проводилась с использованием биномиальной логистической регрессии.

Результаты. Обнаружена ассоциация между наличием однонуклеотидного полиморфизма *rs3134057* в гене *TNFRS11B* (отношение шансов — 1,92; доверительный интервал: 1,05 – 3,52; $p = 0,031$) и развитием рецидивирующего уролитиаза.

Заключение. Ассоциация *rs3134057* с развитием рецидивирующего уролитиаза не только может оказаться полезной в скрининге пациентов с целью установления предрасположенности к данному заболеванию, но и указывает на перспективность исследования роли *остеопротегерина* (продукта гена *TNFRS11B*) в патогенезе уролитиаза.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм; рецидивирующий уролитиаз; ген рецептора фактора некроза опухолей 11Б эстрогеновый рецептор 1; Ген рецептора витамина D; ген кальций-чувствительного рецептора; ген белка клото

Аббревиатуры: доверительный интервал (ДИ); матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК); отношение шансов (ОШ); полимеразная цепная реакция (ПЦР); breast-80 (*Bre-80*); Breast tumor 474 (*BT-474*); Calcium release-activated calcium modulator 1 (*ORAI1*); Calcium-sensing receptor (*CASR*); Estrogen receptor (*ER*); Estrogen Receptor 1 (*ESR1*); GATA binding protein 3 (*GATA3*); klotho (*KL*); Michigan Cancer Foundation-7 (*MCF-7*); reference SNP (*rs*); Required for Meiotic Nuclear Division protein 1 (*RMND1*); Single Nucleotide Polymorphism (*SNP*); TNF Receptor Superfamily Member 11b (*TNFRS11B*); Tumor necrosis factor receptor (*TNFR*); Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 (*TRPV5*); vitamin D receptor (*VDR*)

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 2020.0908.005.4 «Разработка перспективных технологий в урологии и андрологии на основе междисциплинарного подхода». **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, октябрь 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (Протокол №12/20 от 21.12.2020 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** А.В. Савилов — работа с биологическим материалом, анализ данных, научное редактирование; М. Джайн — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство, работа с биологическим материалом; Д.М. Анохин, М.Е. Коцепуга — работа с биологическим материалом, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; А.С. Тивтикян, Д.А. Охоботов, Е.В. Афанасьевская, В.Н. Мамедов, А.С. Шурыгина, С.П. Шершнев — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; Л.М. Самоходская, А.А. Камалов — концепция исследования, разработка дизайна исследования. ✉ **Корреспондирующий автор:** Марк Джайн; e-mail: jain-mark@outlook.com **Поступила в редакцию:** 11.07.2022. **Принята к публикации:** 09.08.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Савилов В.А., Джайн М., Анохин Д.М., Коцепуга М.Е., Тивтикян А.С., Самоходская Л.М., Охоботов Д.А., Афанасьевская Е.В., Мамедов В.Н., Шурыгина А.С., Шершнев С.П., Камалов А.А. Роль генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза. *Вестник урологии.* 2022;10(3):54-64. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-54-64.

The role of genetic factors in the development of recurrent urolithiasis

© Alexander V. Savilov¹, Mark Jain^{2,3}, Daniil M. Anokhin³, Maria E. Kotsepuga³, Alexander S. Tivtikyan², Larisa M. Samokhodskaya^{2,3}, Dmitry A. Okhobotov², Elizaveta V. Afanasyevskaya³, Vadim N. Mamedov⁴, Alevtina S. Shurygina³, Sergey P. Shershnev¹, Armais A. Kamalov^{1,3}

¹ Mandryk Central Military Clinical Hospital

8A Bld. Bolshaya Olenya Str., Moscow, 107076, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University — Medical Research and Education Center

27 Bld. 1 Lomonosovsky Ave., Moscow, 10119234, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University — Faculty of Fundamental Medicine

27 Bld. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119192, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital No. 31 — the Healthcare Department of Moscow

42 Lobachevsky St., Building 1, Moscow, 119415, Russian Federation

Abstract

Introduction. Urolithiasis is a polyethylological disease of the urinary system. Epidemiological data on urolithiasis is disappointing: over the past 30 years, the number of patients with urolithiasis has increased by 48.57%, and the mortality rate has increased by 17.12%. Single nucleotide polymorphisms in various genes can influence the risk of development and recurrence of this disease. Early diagnosis of a patient's genetic predisposition to primary or recurrent urolithiasis is important for the effective prevention of urolithiasis.

Objective. To explore the association of SNP (Single Nucleotide Polymorphism) *rs3134057 (TNFRS11B)*, *rs851982 (ESR1)*, *rs1540339 (VDR)*, *rs2202127 (CASR)*, *rs526906 (KL)* with the development of recurrent urolithiasis.

Materials and methods. The observed group consisted of 96 patients with a single-sided ureteral stone, of whom 45 had recurrent urolithiasis; the control group consisted of 51 volunteers. Venous blood samples were collected from all participants, DNA was extracted from the blood and analyzed for each SNP studied by real-time polymerase chain reaction. We analyze the data obtained on genotype and presence or absence of urolithiasis in the participants using a binomial logistic regression model.

Results. An association was found between the presence of SNP *rs3134057* in the *TNFRS11B* gene (odds ratio (OR), 1.92; confidence interval (CI): 1.05-3.52; $p = 0.031$) and the development of recurrent urolithiasis.

Conclusion. The association of *rs3134057* with urolithiasis relapse leads us to investigating the effect of this SNP on serum osteoprotegerin levels, a product of the *TNFRS11B* gene.

Keywords: single nucleotide polymorphism; recurrent urolithiasis; TNF Receptor Superfamily Member 11b; Estrogen Receptor Type I; Vitamin D Receptor; Calcium-Sensing Receptor; Klotho

Abbreviations: breast-80 (Bre-80); Breast tumor 474 (BT-474); Calcium release-activated calcium modulator 1 (ORAI1); Calcium-sensing receptor (CASR); confidence interval (CI); Estrogen receptor (ER); Estrogen Receptor 1 (ESR1); GATA binding protein 3 (GATA3); klotho (KL); matrix ribonucleic acid (mRNA); Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7); odds ratio (OR); polymerase chain reaction (PCR); reference SNP (rs); Required for Meiotic Nuclear Division protein 1 (RMND1); Single Nucleotide Polymorphism (SNP); TNF Receptor Superfamily Member 11b (TNFRS11B); Tumor necrosis factor receptor (TNFR); Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 (TRPV5); vitamin D receptor (VDR)

Financing. The study was conducted within the framework of state task No. 2020.0908.005.4 «Development of promising technologies in urology and andrology based on an interdisciplinary approach.» **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. Ethical statement. The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study approved by the Ethics Committee of the Lomonosov Moscow State University — Medical Research and Education Center (Protocol No.12/20 signed December 21, 2020). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** A.V. Savilov — biological material processing, data analysis, scientific editing; M.Jain — biological material processing, literature review, data acquisition, data analysis, statistical data processing, critical review, scientific editing, supervision; D.M. Anokhin, M.E. Kotsepuga — biological material processing, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; A.S. Tivtikyan, D.A. Okhobotov, E.V. Afanasyevskaya, V.N. Mamedov, A.S. Shurygina, S.P. Shershnev — data analysis, critical review, scientific editing; L.M. Samokhodskaya, A.A. Kamalov — study concept, study design development. ✉ **Corresponding author:** Mark Jain; e-mail: jain-mark@outlook.com **Received:** 07/11/2022. **Accepted:** 08/09/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Savilov V.A., Jain. M., Anokhin D.M., Kotsepuga M.E., Tivtikyan A.S., Samokhodskaya L.M., Okhobotov D.A., Afanasyevskaya E.V., Mamedov V.N., Shurygina A.S., Shershnev S.P., Kamalov A.A. The role of genetic factors in the development of recurrent urolithiasis. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):54-64. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-54-64.

Введение

За последние три десятилетия число случаев уролитиаза в мире выросло на 48,57%. За этот же период смертность из-за него в мире возросла на 17,12% [1]. На территории Российской Федерации распространенность данного заболевания за 15 лет (2005 – 2019 гг.) во всех регионах стала выше на 16,20% [2].

Уролитиаз — это полиэтиологическое заболевание мочевыделительной системы, при котором наблюдается отложение солей в мочевыводящих путях [3, 4]. В основе патогенеза заболевания лежат также генетические факторы [5]. При изучении наследственного фактора близнецовым методом было выявлено, что у пациентов, имеющих факторы риска мочекаменной болезни, наследуемость развития клинических форм заболевания составляет 45 – 50% [6]. В частности, однонуклеотидные полиморфизмы (англ. — Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в различных генах могут оказывать влияние на риск развития и рецидива данного заболевания [7]. Раннее установление наследственной предрасположенности к манифестации и рецидиву данного заболевания может оказаться важнейшим звеном в профилактике мочекаменной болезни [8]. Таким образом, изучение роли полиморфизмов в патогенезе уролитиаза является актуальной задачей.

В данной работе в качестве изучаемых генетических факторов были выбраны SNP в генах *TNFRS11B* (Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B, или *остеонптегерин*; rs3134057), *ESR1* (Estrogen receptor isoform 1; rs851982), *VDR* (Vitamin D receptor; rs1540339), *CASR* (Calcium-sensing receptor; rs2202127), *KL* (Klotho protein; rs526906), белковые продукты которых так или иначе участвуют в поддержании кальциевого гомеостаза или в развитии нефрологических патологий. Так, *TNFR-*

опосредованная (Tumor necrosis factor receptor) сигнализация необходима для адгезии кристаллов оксалата кальция к люминальной мембране почечных канальцев, что является основным иницирующим механизмом оксалатной нефропатии [9], а терапевтическая блокада *TNFR* сдерживает развитие прогрессирующих форм нефрокальциноза при данном заболевании [10]. У женщин в постменопаузе, принимающих заместительную гормональную терапию эстрогеном, повышен pH мочи и снижено содержание фосфата кальция в ней по сравнению с не принимающими препараты эстрогена после наступления менопаузы [11], что подтверждает роль рецепторов эстрогена в гомеостазе кальция. Белковый продукт гена *VDR* естественным образом регулирует биологическую активность витамина D — важного регулятора баланса кальция в организме. Так, пациенты, получающие избыточные дозы витамина D, чаще страдают от мочекаменной болезни [12]. Обусловленные *CASR* физиологические эффекты обширны, среди них замедление реабсорбции ионов кальция в нефроне, увеличение экскреции воды, цитрата, протонов и реабсорбции фосфат-ионов. По данным литературы, наличие полиморфизмов, которые уменьшают плотность расположения *CASR* на клетках, ассоциировано с более частым развитием нефролитиаза [13]. Белок *Klotho* образует петлю отрицательной обратной связи с механизмом синтеза *кальцитриола* — наиболее биологически активной формы витамина D. Мыши, дефицитные по данному белку, характеризовались повышенной концентрацией кальция в плазме крови [12]. Кроме того, *KL* может напрямую взаимодействовать с не-селективными катионными каналами *TRPV5* (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5), участвующими в трансцеллюлярной реабсорбции кальция

дистальными канальцами нефрона [12].

Цель исследования. Изучить ассоциации SNP *rs3134057*, *rs851982*, *rs1540339*, *rs2202127*, *rs526906* с развитием рецидивирующего уролитиаза.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского университета им. М.В. Ломоносова (Протокол №12/20 от 21.12.2020 года) и проведено в соответствии с постулатами Хельсинской декларации. Все участвующие пациенты предоставили подписанные формы добровольного информированного

согласия. Всего в период с января 2021 года по январь 2022 года в исследование было включено 96 человек; среди них 45 пациентов — с рецидивом мочекаменной болезни, причём с локализацией основного конкремента в одном из мочеточников (основная группа); контрольная группа состояла из 51 добровольца, не страдающего мочекаменной болезнью, семейный анамнез которых также не был отягощён данным заболеванием. Клинические и демографические характеристики участников исследования представлены в таблице 1. Размер камня оценивали с помощью компьютерной томографии органов мочевыводящей системы без контрастирования.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики участников исследования
Table 1. Clinical and demographic characteristics of study participants

Параметры <i>Features</i>	Основная группа <i>Observation group</i> (n = 45)	Контрольная группа <i>Control group</i> (n = 51)
Возраст <i>Age</i> [M ± SD]	57,82 ± 16,05	50,94 ± 15,454
Пол <i>Sex</i> [n (%)]		
Мужчины <i>Male</i>	33 (73,33)	38 (74,51)
Женщины <i>Female</i>	12 (26,67)	13 (25,49)
Размер первого камня, мм [M ± SD] <i>First stone size, mm [M ± SD]</i>	7,39 ± 3,54	–
Размер второго камня (если есть), мм [M ± SD] <i>Second stone size (if applicable), mm [M ± SD]</i>	4,55 ± 2,20	–
Размер третьего камня (если есть), мм [M ± SD] <i>Third stone size (if applicable), mm [M ± SD]</i>	3,75 ± 1,55	–
Плотность конкремента по Hounsfield, ед. [M ± SD] <i>Hounsfield nodule density, Hounsfield units [M ± SD]</i>	824,94 ± 391,13	–
Сопутствующие заболевания [n (%)]: <i>Comorbidities [n (%)]:</i>		
Ишемическая болезнь сердца <i>Coronary heart disease</i>	9 (20,00)	12 (23,53)
Гипертоническая болезнь одной из стадий <i>Hypertension (any stage)</i>		
I	5 (11,11)	3 (5,88)
II	5 (11,11)	–
III	1 (2,22)	–
Сахарный диабет 2 типа <i>Diabetes type 2</i>	2 (4,44)	14 (27,45)
Другие заболевания сердечно-сосудистой системы <i>Other pathologies of the cardiovascular system</i>	1 (2,22)	–
Другие заболевания общего метаболизма <i>Other general metabolic abnormalities</i>	2 (4,44)	–
Другие заболевания, связанные с возникновением новообразований <i>Other pathologies associated with neoplasms</i>	3 (6,67)	–

Сбор и обработка биоматериала. Образцы венозной крови собирали в объёме 4,5 мл в вакуумные пробирки («Greiner Bio-One GmbH», Kremsmünster, Austria, 2016). Интактную кровь алиquotировали в пробирки объёмом 1,5 мл и хранили при температуре -20°C . После размораживания каждый образец крови тщательно перемешивали пульс-вortexированием. ДНК выделяли из 200 мкл интактной крови с помощью набора реагентов QIAamp DNA Blood Mini Kit («Qiagen GmbH», Hilden, Germany, 2006) с использованием роботизированной системы QIAcube («Qiagen GmbH», Hilden, Germany, 2016) в соответствии с рекомендациями производителя.

Генотипирование. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов в изучаемых генах пациентов основной и контрольной групп проводили с помощью метода ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Real-time CFX96 Touch («Bio-Rad Laboratories, Inc.», Hercules, CA, USA, 2018) со следующими условиями термоциклирования: выдержка при 95°C в течение 10 минут, 40 циклов денатурации при 92°C в течение 15 секунд и отжига / элонгации при 60°C в течение 1 минуты. Информация об изучаемых однонуклеотидных полиморфизмах и использованных для их выявления реактивах представлена в таблице 2.

Методы статистического анализа. Анализ проводили с помощью программного обеспечения SNPstats («Institut Català

d'Oncologia», Barcelona, Spain, 2006) и IBM SPSS Statistics 22.0 («IBM Corp.», New York, NY, USA, 2013). Статистической моделью для анализа данных служила биномиальная логистическая регрессия. Статистически значимым различием считалось $p < 0,05$.

Результаты

Частоты минорных аллелей в контрольной группе соответствовали таковым европейской популяции по данным сервиса «The Single Nucleotide Polymorphism database» [14]: для rs3134057 — 0,30 против 0,39; для rs851982 — 0,38 против 0,38; для rs1540339 — 0,46 против 0,36; для rs2202127 — 0,35 против 0,33; для rs526906 — 0,15 против 0,17, соответственно.

В результате статистического анализа была обнаружена ассоциация между наличием SNP rs3134057 в гене TNFRSF11B (отношение шансов (ОШ) — 1,92; доверительный интервал (ДИ): 1,05 – 3,52; $p = 0,031$) и развитием рецидивирующего уролитиаза, в то время как подобной статистически значимой ассоциации не обнаружилось для остальных исследуемых SNP в генах ESR1, CASR, VDR и KL (rs851982, rs2202127, rs1540339, rs526906 соответственно) ($p > 0,05$) (табл. 3, рис.).

Для поиска ассоциации комбинаций вышеперечисленных SNP с развитием рецидивирующего уролитиаза был проведён анализ неравновесного сцепления аллелей, который показал отсутствие статисти-

Таблица 2. Информация об изучаемых SNP и использованных для их выявления реактивах
Table 2. Information about the studied SNPs and the reagents used to detect them

Ген ^a <i>Gene</i> ^a	SNP ^a	Замена ^a <i>Substitution</i> ^a	Локализация ^a <i>Localization</i> ^a	Частота минорного аллеля в популяции ^a <i>Frequency of the minor allele in the population</i> ^a	Кат. номер реагентов ThermoFisher ^b <i>Reagent cat. number ThermoFisher</i> ^b
TNFRSF11B	rs3134057	A > G	Интронный <i>Intron</i>	0,39	C_27463975_10
ESR1	rs851982	T > C	Интронный <i>Intron</i>	0,38	C_2496816_10
VDR	rs1540339	C > T	Интронный <i>Intron</i>	0,36	C_8716064_1_
CASR	rs2202127	G > A	Интронный <i>Intron</i>	0,33	C_16159347_10
KL	rs526906	A > G	Интронный <i>Intron</i>	0,17	C_592765_10

Примечание. SNP — однонуклеотидный полиморфизм; TNFRSF11B — TNF Receptor Superfamily Member 11b; ESR1 — Estrogen Receptor 1; VDR — vitamin D receptor; CASR — Calcium-sensing receptor; KL — klotho

^a — данные были получены из базы данных dbSNP (NCBI, США) [14]

^b — указанные реагенты являются валидированными готовыми продуктами производства компании Thermo Fisher Scientific («Thermo Fisher Scientific Inc.», Waltham, MA, USA)

Note. SNP — single-nucleotide polymorphism; TNFRSF11B — TNF Receptor Superfamily Member 11b; ESR1 — Estrogen Receptor 1; VDR — vitamin D receptor; CASR — Calcium-sensing receptor; KL — klotho

^a — data were obtained from dbSNP database [14]

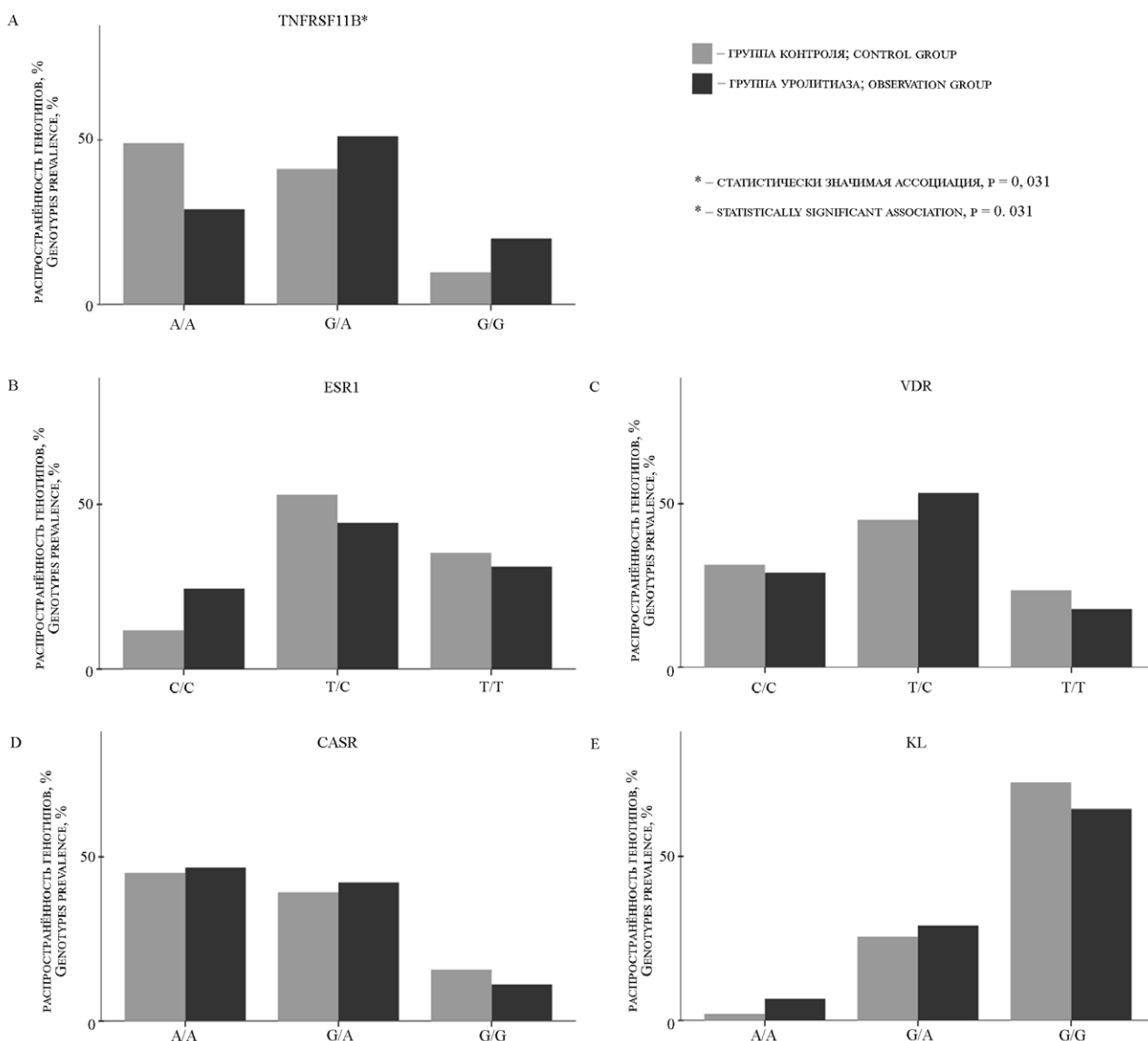
^b — the above reagents are validated off-the-shelf products manufactured by Thermo Fisher Scientific («Thermo Fisher Scientific Inc.», Waltham, MA, USA)

Таблица 3. Результаты статистического анализа, направленного на поиск связи между наличием SNP и развитием рецидивирующего уролитиаза**Table 3.** Results of a statistical analysis of the relationship between the presence of SNPs and the development of recurrent urolithiasis

Ген <i>Gene</i>	SNP	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
TNFRSF11B	rs3134057	1,92 (1,05 – 3,52)	0,03
ESR1	rs851982	1,42 (0,79 – 2,54)	0,24
VDR	rs1540339	0,94 (0,53 – 1,65)	0,82
CASR	rs2202127	0,88 (0,50 – 1,57)	0,67
KL	rs526906	1,51 (0,73 – 3,13)	0,26

Примечание. SNP — однонуклеотидный полиморфизм; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; TNFRSF11B — TNF Receptor Superfamily Member 11b; ESR1 — Estrogen Receptor 1; VDR — vitamin D receptor; CASR — Calcium-sensing receptor; KL — klotho

Note. SNP — single nucleotide polymorphism; OR — odds ratio; CI — confidence interval; TNFRSF11B — TNF Receptor Superfamily Member 11b; ESR1 — Estrogen Receptor 1; VDR — vitamin D receptor; CASR — Calcium-sensing receptor; KL — klotho

**Рисунок.** Распределение генотипов среди групп контроля и уролитиаза
Figure. Distribution of genotypes among the control and observation groups

чески значимого взаимодействия между исследуемыми SNP ($p > 0,05$). Субанализ комбинаций гаплотипов для 2 – 5 SNP также не выявил ни одной статистически значимой комбинации ($p > 0,05$).

Обсуждение

Все исследуемые SNP являются интронными. По данным сервиса Haploview [15] изучаемые нами полиморфизмы находятся в регионах с выраженным неравновесным сцеплением аллелей соответствующих им генов и могут быть ассоциированы со степенью экспрессии последних.

Для части исследуемых SNP известны их прямые эффекты на метаболизм и физиологические процессы в клеточных линиях и многоклеточных организмах. Так, внедрение минорного аллеля *rs851982 ESR1* приводит к повышению активности промотора генов *ESR1* и *RMND1* (Required for Meiotic Nuclear Division protein 1) в клеточных линиях ER+ MCF-7, BT-474 и ER+MCF-7, BT-474, ER-Bre-80, соответственно (Estrogen receptor «+» Michigan Cancer Foundation-7; Breast tumor 474; Estrogen receptor «-» *breast-80*); иммунопреципитация хроматина показала, что ген с *rs851982* обогащен *GATA3* (GATA binding protein 3), но плотность посадки *GATA3* не различается между клетками с SNP и нормальным аллелем [16]. Кроме того, наличие SNP *rs851982* статистически значимо связано с более высокой минеральной плотностью шейки бедренной кости ($p = 0,012$) [17]. Несмотря на указанные данные, мы не обнаружили связи между *rs851982* и развитием рецидивирующего уролитиаза, что согласуется с данными отечественных учёных [18].

Наличие минорного аллеля *rs1540339* гена *VDR* (как в гетерозиготном варианте, так и в гомозиготном: ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,35 – 0,88; $p = 0,01$ и ОШ = 0,404; 95% ДИ: 0,20 – 0,78; $p = 0,005$ соответственно) снижает восприимчивость к туберкулёзу. Кроме того, у больных туберкулёзом отмечается существенно меньшее количество мРНК *VDR*. Оба этих факта могут свидетельствовать о влиянии *rs1540339* на экспрессию гена *VDR*. Важно отметить, что *VDR* играет ключевую роль в развитии иммунного ответа на инфекцию, запуская сборку фаголизосомального комплекса после связывания с активной формой витамина D [19]. Впрочем, данные о роли *rs1540339* в разви-

тии уролитиаза противоречивы, поскольку есть работы, как подтверждающие [20], так и опровергающие его роль [21]. В нашем исследовании подобной связи также не было обнаружено, и, возможно, требуется дальнейшее изучение влияния *rs1540339* на предрасположенность пациента к уролитиазу.

На данный момент для SNP *rs2202127* в гене *CASR* нет данных *in vivo* и *in vitro* исследований, демонстрирующих изменение экспрессии при наличии минорного аллеля. Вместе с тем известно, что наличие *rs2202127* связано с повышенным уровнем сывороточного кальция [22], что может косвенно подтверждать его роль в метаболизме кальция.

О.И. Аполихин и соавт. (2016) обнаружили ассоциацию рецидивирующего уролитиаза с полиморфизмом *rs2202127* в гене *CASR* [18], однако в ходе последующих исследований и в ходе нашего исследования эти данные не подтвердились [20]. Таким образом, существующие данные о влиянии *rs2202127* на рецидивирующий уролитиаз противоречивы, что указывает на необходимость проведения более крупных исследований с выделением дополнительных подгрупп пациентов.

В нашем и аналогичных исследованиях не удалось обнаружить ассоциацию SNP *rs526906* в гене *KL* с развитием уролитиаза [19, 22], хотя и было показано, что наличие полиморфизма в гене *KL* приводит к увеличению экспрессии последнего [23].

На данный момент нет данных *in vivo* и *in vitro* исследований об изменении экспрессии гена *TNFRSF11B* при наличии SNP *rs526906*; вместе с тем была установлена связь данного полиморфизма с пониженной массой дистальной части лучевой кости [24]. Мы обнаружили, что наличие полиморфизма *TNFRSF11B* связано с развитием уролитиаза, в то время как в исследовании О.И. Аполихина и соавт. (2016) обозначенной ассоциации не было найдено [18], что может объясняться различиями в условиях включения: в наше исследование были включены лишь пациенты с рецидивирующей формой уролитиаза, а также локализацией конкремента в мочеточнике.

Помимо SNP, которые были исследованы в данной работе, существуют и другие перспективные полиморфизмы для изучения генетических предикторов развития

уролитиаза. Например, имеются данные о статистически значимой связи полиморфизма гена *ORAI1* (Calcium release-activated calcium modulator 1) (*rs7135617*) с риском образования камней оксалата кальция [20]. *ORAI1* является субъединицей мембранного кальциевого канала, которая активируется, когда запасы кальция истощаются. Y.H. Chou et al. (2011) выявили два SNP данного гена, *rs12313273* и *rs6486795*, повышающие риск развития кальциевого нефролитиаза [25].

Ограничения исследования. Ограничением данного исследования может служить малая численность выборки пациентов.

Заключение

Изучение генетических предикторов развития уролитиаза является важным и перспективным научным направлением в контексте тенденций к более персонализированному подходу в современной медицине. Знание о генетической предрасположенности к заболеванию у конкретного пациента, возможно, позволит своевременно принять превентивные меры, обратить внимание на модифицируемые факторы риска, что впоследствии может существенно повысить его качество жизни, а также улучшить экономические показатели в сфере здравоохранения.

В связи с обнаружением ассоциации между наличием SNP *rs3134057* в гене *TNFRS11B* с развитием рецидивирующего уролитиаза актуальной задачей является изучение влияния этого SNP на уровень сывороточного *остеопротегерина* — продукта гена *TNFRS11B*.

Ключевые моменты:

1. Остеопротегерин играет важную роль в патогенезе рецидивирующего уролитиаза, следовательно, мониторинг его уровня в различном биоматериале может представлять практический интерес.

2. Наличие минорного аллеля SNP *rs3134057* в гене *TNFRS11B* значимо ассоциировано с развитием рецидивирующего уролитиаза, генотипирование по этому полиморфизму может быть применено в рамках оценки генетической предрасположенности к данному заболеванию.

3. Расположение SNP *rs3134057* в интроне гена *TNFRS11B* указывает на его влияние на непосредственную экспрессию *остеопротегерина*, а не на его структуру. Таким образом, в будущих исследованиях по изучению уровня *остеопротегерина* при рецидивирующем уролитиазе для повышения диагностической точности рекомендуется установление индивидуальных пороговых значений для каждого из генотипов по SNP *rs3134057*.

Литература / References

1. Qian X, Wan J, Xu J, Liu C, Zhong M, Zhang J, Zhang Y, Wang S. Epidemiological Trends of Urolithiasis at the Global, Regional, and National Levels: A Population-Based Study. *Int J Clin Pract.* 2022;30:2022:6807203. <https://doi.org/10.1155/2022/6807203>
2. Gadzhiev N, Prosyannikov M, Malkhasyan V, Akopyan G, Somani B, Sivkov A, Apolikhin O, Kaprin A. Urolithiasis prevalence in the Russian Federation: analysis of trends over a 15-year period. *World J Urol.* 2021;39(10):3939-3944. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03729-y>
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
4. Pak CY. Kidney stones. *Lancet.* 1998;351(9118):1797-801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01295-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01295-1)
5. Monico CG, Milliner DS. Genetic determinants of urolithiasis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;8(3):151-62. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.211>
6. Goldfarb DS, Avery AR, Beara-Lasic L, Duncan GE, Goldberg J. A Twin Study of Genetic Influences on Nephrolithiasis in Women and Men. *Kidney Int Rep.* 2018;4(4):535-540. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.11.017>
7. Atmoko W, Raharja PAR, Birowo P, Hamid ARAH, Taher A, Rasyid N. Genetic polymorphisms as prognostic factors for recurrent kidney stones: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251235>
8. Тивтикян А.С., Савилов А.В., Охоботов Д.А., Тарасова А.А., Шершнева С.П., Самоходская Л.М., Стригунов А.А., Афанасьевская Е.В., Нестерова О.Ю., Камалов А.А. Наследственный фактор метафилактики мочекаменной болезни: современное состояние вопроса. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2022;15(1):76-84. Tivtikyan A.S., Savilov A.V., Okhobotov D.A., Tarasova A.A., Shershnev S.P., Samokhodskaya L.M., Strigunov A.A., Afanasyevskaya E.V., Nesterova O.Yu., Kamalov A.A. Hereditary factor of metaphylaxis of urolithiasis: current state of the issue. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(1):76-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>
9. Carney EF. Stones: TNFRs mediate CaOx deposition in hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(11):651. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.143>

10. Mulay SR, Eberhard JN, Desai J, Marschner JA, Kumar SV, Weidenbusch M, Grigorescu M, Lech M, Eltrich N, Müller L, Hans W, Hrabě de Angelis M, Vielhauer V, Hoppe B, Asplin J, Burzlaff N, Herrmann M, Evan A, Anders HJ. Hyperoxaluria Requires TNF Receptors to Initiate Crystal Adhesion and Kidney Stone Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(3):761-768.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2016040486>
11. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, Moyer TP. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2141-6.
<https://doi.org/10.2215/CJN.05660614>
12. Liu W, Chen M, Li M, Ma H, Tong S, Lei Y, Qi L. Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms and the urolithiasis risk: an updated meta-analysis based on 20 case-control studies. *Urolithiasis*. 2014;42(1):45-52.
<https://doi.org/10.1007/s00240-013-0619-y>
13. Vezzoli G, Macrina L, Magni G, Arcidiacono T. Calcium-sensing receptor: evidence and hypothesis for its role in nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2019;47(1):23-33.
<https://doi.org/10.1007/s00240-018-1096-0>
14. The Single Nucleotide Polymorphism database by NCBI. Accessed May 11, 2022.
<https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/tag/dbsnp/>
15. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-5.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>
16. Dunning AM, Michailidou K, Kuchenbaecker KB, Thompson D, French JD, Beesley J, Healey CS, Kar S, Pooley KA, Lopez-Knowles E, Dicks E, Barrowdale D, Sinnott-Armstrong NA, Sallari RC, Hillman KM, Kaufmann S, Sivakumaran H, Moradi Marjaneh M, Lee JS, Hills M, Jarosz M, Drury S, Canisius S, Bolla MK, Dennis J, Wang Q, Hopper JL, Southey MC, Broeks A, Schmidt MK, Lophatananon A, Muir K, Beckmann MW, Fasching PA, Dos-Santos-Silva I, Peto J, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guénel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, González-Neira A, Perez JJ, Anton-Culver H, Eun Jung L, Arndt V, Brenner H, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Aittomäki K, Blomqvist C, Ito H, Matsuo K, Bogdanova N, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Kosma VM, Mannermaa A, Tseng CC, Wu AH, Lambrechts D, Wildiers H, Chang-Claude J, Rudolph A, Peterlongo P, Radice P, Olson JE, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Henderson BE, Goldberg MS, Teo SH, Yip CH, Nord S, Borresen-Dale AL, Kristensen V, Long J, Zheng W, Pylkäs K, Winqvist R, Andrulis IL, Knight JA, Devilee P, Seynaeve C, Figueroa J, Sherman ME, Czene K, Darabi H, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Humphreys K, Gao YT, Shu XO, Cox A, Cross SS, Blot W, Cai Q, Ghoussaini M, Perkins BJ, Shah M, Choi JY, Kang D, Lee SC, Hartman M, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Brennan P, Sangrajrang S, Ambrosone CB, Toland AE, Shen CY, Wu PE, Orr N, Swerdlow A, McGuffog L, Healey S, Lee A, Kapuscinski M, John EM, Terry MB, Daly MB, Goldgar DE, Buys SS, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Neuhausen SL, Ejlersen B, Hansen TV, Osorio A, Benitez J, Rando R, Weitzel JN, Bonanni B, Peissel B, Manoukian S, Papi L, Ottini L, Konstantopoulou I, Apostolou P, Garber J, Rashid MU, Frost D; EMBRACE, Izatt L, Ellis S, Godwin AK, Arnold N, Niederacher D, Rhiem K, Bogdanova-Markov N, Sagne C, Stoppa-Lyonnet D, Damiola F; GEMO Study Collaborators, Sinilnikova OM, Mazoyer S, Isaacs C, Claes KB, De Leeneer K, de la Hoya M, Caldes T, Nevanlinna H, Khan S, Mensenkamp AR; HEBON, Hoening MJ, Rookus MA, Kwong A, Olah E, Diez O, Brunet J, Pujana MA, Gronwald J, Huzarski T, Barkardottir RB, Laframboise R, Soucy P, Montagna M, Agata S, Teixeira MR; kConFab Investigators, Park SK, Lindor N, Couch FJ, Tischkowitz M, Foretova L, Vijai J, Offit K, Singer CF, Rappaport C, Phelan CM, Greene MH, Mai PL, Rennett G, Imyanitov EN, Hulick PJ, Phillips KA, Piedmonte M, Mulligan AM, Glendon G, Bojesen A, Thomassen M, Caligo MA, Yoon SY, Friedman E, Laitman Y, Borg A, von Wachenfeldt A, Ehrencrona H, Rantala J, Olopade OI, Ganz PA, Nussbaum RL, Gayther SA, Nathanson KL, Domchek SM, Arun BK, Mitchell G, Karlan BY, Lester J, Maskarinec G, Woolcott C, Scott C, Stone J, Apicella C, Tamimi R, Luben R, Khaw KT, Helland Å, Haakensen V, Dowsett M, Pharoah PD, Simard J, Hall P, García-Closas M, Vachon C, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Easton DF, Edwards SL. Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. *Nat Genet*. 2016;48(4):374-86.
<https://doi.org/10.1038/ng.3521>
17. Guo Y, Zhang LS, Yang TL, Tian Q, Xiong DH, Pei YF, Deng HW. IL21R and PTH may underlie variation of femoral neck bone mineral density as revealed by a genome-wide association study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(5):1042-8.
<https://doi.org/10.1359/jbmr.091040>
18. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калиниченко Д.Н. Генетические факторы риска рецидивного уролитиаза. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;(3):127-130.
Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Slominsky P.A., Tupitsyna T.V., Kalinichenko D.N. Genetic risk factors for recurrent urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology* 2016;(3):127-130. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 28870118 EDN: YHTWTN
19. de Albuquerque Borborema ME, de Souza Pereira JJ, Dos Santos Peixoto A, Crovella S, Schindler HC, da Silva Rabello MC, de Azevêdo Silva J. Differential distribution in vitamin D receptor gene variants and expression profile in Northeast Brazil influences upon active pulmonary tuberculosis. *Mol Biol Rep*. 2020;47(9):7317-22.
<https://doi.org/10.1007/s11033-020-05762-3>
20. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калиниченко Д.Н. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;(3):56-60.
Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Slominskiy P.A., Tupitsyna T.V., Kalinichenko D.N. The search for the polymorphic variants of the gene candidates of urolithiasis in Russian population. *Experimental and Clinical Urology*. 2013;(3):56-60. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 20386630 EDN: REDDJN
21. Константинова О.В., Аполихин О.И., Сивков А.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калиниченко Д.Н. Значение молекулярно-генетических методов при поиске факторов риска множественных камней почек у больных уролитиазом в российской популяции. *Урологические ведомости*. 2017;7(15):55-56.
Konstantinova O.V., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Slominskiy P.A., Tupitsyna T.V., Kalinichenko D.N. Znachenie molekulyarno-geneticheskikh metodov pri poiske faktorov riska mnozhestvennykh kamney pochk u bol'nykh urolitiazom v rossiyskoy populyatsii. *Urology reports* (St. - Petersburg). 2017;7(15):55-56. (In Russ.)
<https://journals.eco-vector.com/uroved/article/view/6610>
22. Vinayagamoorthy N, Yim SH, Jung SH, Park SW, Kim YJ, Kim BJ, Chung YJ. Association of common variants in the calcium-sensing receptor gene with serum calcium levels in East Asians. *J Hum Genet*. 2015;60(8):407-12.
<https://doi.org/10.1038/jhg.2015.46>

23. Bostrom MA, Hicks PJ, Lu L, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW. Association of polymorphisms in the klotho gene with severity of non-diabetic ESRD in African Americans. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3348-55. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq214>
24. Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, Ward KA, Boonen S, Vanderschueren D, Borghs H, Huhtaniemi IT, Adams JE, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Wu FC, Thomson W, O'Neill TW; EMAS Study Group. Influence of polymorphisms in the RANKL/RANK/OPG signaling pathway on volumetric bone mineral density and bone geometry at the forearm in men. *Calcif Tissue Int*. 2011;89(6):446-55. <https://doi.org/10.1007/s00223-011-9532-y>
25. Chou YH, Juo SH, Chiu YC, Liu ME, Chen WC, Chang CC, Chang WP, Chang JG, Chang WC. A polymorphism of the ORAI1 gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis. *J Urol*. 2011;185(5):1742-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.094>

Сведения об авторах

Александр Викторович Савилов — врач-уролог ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-4824-0551>
e-mail: urology-mil@mail.ru

Марк Джайн — стажер-исследователь отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; аспирант кафедры многопрофильной клинической подготовки Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>
e-mail: jain-mark@outlook.com

Даниил Максимович Анохин — студент Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-7243-6511>
e-mail: anokhin.daniil.m@gmail.com

Мария Евгеньевна Коцепуга — студент Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-1877-3736>
e-mail: mariakotsepuga@yandex.ru

Александр Сергеевич Тивтикян — врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>
e-mail: aleksandertivtikyan@yandex.ru

Лариса Михайловна Самоходская — кандидат медицинских наук, доцент; заведующая отделом лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>
e-mail: slm@fbm.msu.ru

Дмитрий Александрович Охоботов — кандидат медицинских наук; врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; доцент кафедры урологии и андрологии Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>
e-mail: 14072003m@mail.ru

Information about the authors

Alexander V. Savilov — M.D.; Urologist, Mandryk Central Military Clinical Hospital
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4824-0551>
e-mail: urology-mil@mail.ru

Mark Jain — Trainee Researcher, Laboratory Diagnostics Division, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Postgraduate student, Dept. of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>
e-mail: jain-mark@outlook.com

Daniil M. Anokhin — Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7243-6511>
e-mail: anokhin.daniil.m@gmail.com

Maria Y. Kotsepuga — Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1877-3736>
e-mail: mariakotsepuga@yandex.ru

Alexander S. Tivtikyan — M.D., Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>
e-mail: aleksandertivtikyan@yandex.ru

Larisa M. Samokhodskaya — M.D., Cand.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent); Head, Laboratory Diagnostics Division, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Assoc.Prof., Dept. of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>
e-mail: slm@fbm.msu.ru

Dmitry A. Okhobotov — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Assoc.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>
e-mail: 14072003m@mail.ru

Елизавета Владимировна Афанасьевская — аспирант кафедры урологии и андрологии Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова
г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0161-6072>

e-mail: e.afanasyevskaya@mail.ru

Вадим Назимович Мамедов — кандидат медицинских наук; врач-уролог ГБУЗ города Москвы «ГКБ №31 ДЗМ»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-9803-576X>

e-mail: mvadim_91@yahoo.com

Алевтина Сергеевна Шурыгина — ординатор Факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-6037-1933>

e-mail: mdshuryginaas@gmail.com

Сергей Петрович Шершне — заведующий урологическим отделением ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-8554-440X>

e-mail: shershnev.s@mail.ru

Армаис Альбертович Камалов — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

e-mail: priemnaya@mc.msu.ru

Elizaveta V. Afanasyevskaya — M.D.; Postgraduate student, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-0161-6072>

e-mail: e.afanasyevskaya@mail.ru

Vadim N. Mamedov — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, City Clinical Hospital No. 31 — the Healthcare Department of Moscow

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9803-576X>

e-mail: mvadim_91@yahoo.com

Alevtina S. Shurygina — Resident, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6037-1933>

e-mail: mdshuryginaas@gmail.com

Sergei P. Shershnev — M.D.; Head, Urology Division, Mandryk Central Military Clinical Hospital
Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8554-440X>

e-mail: shershnev.s@mail.ru

Armais A. Kamalov — MD, Dr.Sc.(Med), Full Prof., Academician of RAS; Director, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Head, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University.

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

e-mail: priemnaya@mc.msu.ru



Сравнение прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов с метастатическими и синхронными метастазами почечно-клеточного рака

© Дмитрий В. Семенов¹, Рашида В. Орлова^{1,2}, Валерий И. Широкопад³,
Станислав В. Кострицкий³, Степан Г. Григорьев⁴, Юлия С. Корнева^{5,6,7}

¹ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

198255, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7 – 9

³ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»

143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

⁵ СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»

196247, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

⁶ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

214018, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Аннотация

Введение. У пациентов с метастатическим почечноклеточным раком (мПКР) остаются неясными различия в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в зависимости от линии системной терапии, сроков появления метастазов и прогностических групп по Heng, что требует поиска новых прогностических факторов или их комбинаций в зависимости от особенностей самой метастатической болезни.

Цель исследования. Выявить прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных с синхронными и метастатическими метастазами ПКР.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 934 пациентов с мПКР, получавших лечение в период с 2006 по 2020 год, из которых 319 (34,2%) больных были отнесены к группе промежуточного прогноза, а 388 (41,5%) — к группе неблагоприятного прогноза. Синхронные метастазы (СМ) выявлены у 380 (40,7%) больных, а метастатические метастазы (ММ) — у 554 (59,3%). В исследовании изучены клиничко-морфологические характеристики опухоли и лабораторные показатели. Статистический анализ проводили с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA) посредством построения кривых Kaplan-Meier и таблиц дожития, построения математической модели дожития.

Результаты. 3-летняя и 5-летняя ОВ пациентов с СМ и ММ составила 40,3% и 82,5%, 18,8% и 64,3% соответственно. Медиана ОВ при СМ — 25 месяцев, при ММ — 88 месяцев ($p < 0,001$). 3-летняя и 5-летняя ВБП пациентов с ММ составила 60,5% и 55,7% соответственно. У больных с СМ медиана ВБП равнялась 9 месяцам, у больных с ММ — 60 месяцам ($p < 0,001$). Анемия и повышенный уровень СОЭ чаще наблюдались у пациентов с СМ, а у пациентов с ММ чаще наблюдались нормальное количество тромбоцитов и щелочной фосфатазы. Пациенты с СМ чаще имели неблагоприятный прогноз по Heng и статус по ECOG, более высокую стадию Т, низкую степень дифференцировки опухоли, гистологически — несветлоклеточные варианты карциномы, наличие лимфогенных метастазов и большее количество органов с метастатическим поражением ($p < 0,001$). В одно- и многофакторном анализе анемия и неблагоприятный прогноз по Heng были единственными статистически значимыми прогностическими факторами в отношении ОВ больных с СМ и ММ. Кроме того в однофакторном анализе повышение СОЭ, тромбоцитов и щелочной фосфатазы являлись статистически значимыми неблагоприятными прогностическими факторами ОВ пациентов с СМ ($p < 0,001$).

Заключение. Исследование новых факторов прогноза и их комбинаций с акцентом на особенности самой метастатической болезни позволят улучшить предикативность исходов и оптимизировать результаты системной терапии.

Ключевые слова: почечноклеточный рак; метастазы; синхронные; метакронные; системная терапия

Аббревиатуры: верхняя граница нормы (ВГН); выживаемости без прогрессирования (ВБП); лактатдегидрогеназа (ЛДГ); метастатический почечноклеточный рак (мПКР); метакронные метастазы (ММ); нижняя граница нормы (НГН); общая выживаемость (ОВ); синхронные метастазы (СМ); скорость оседания эритроцитов (СОЭ); щелочная фосфатаза (ЩФ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **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:** Д.В. Семенов — сбор и анализ данных, написание текста рукописи; Р.В. Орлова — анализ данных, научное редактирование текста рукописи; В.И. Ширококорд — концепция исследования, разработка дизайна исследования, критический обзор; С.В. Кострицкий — сбор и обработка данных; С.Г. Григорьев — статистическая обработка данных; Ю.С. Корнева — сбор данных, обзор литературы. ✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Владимирович Семенов; e-mail: sema.69@mail.ru **Поступила в редакцию:** 26.05.2022. **Принята к публикации:** 12.07.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Семенов Д.В., Орлова Р.В., Ширококорд В.И., Кострицкий С.В., Григорьев С.Г., Корнева Ю.С. Сравнение прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов с метакронными и синхронными метастазами почечно-клеточного рака. *Вестник урологии.* 2022;10(3):65-73. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-65-73.

Comparison of prognostic factors that affect the survival of patients with metachronous and synchronous metastases of renal cell carcinoma

© Dmitry V. Semenov¹, Rashida V. Orlova^{1, 2}, Valeriy I. Shirokorad³,
Stanislav V. Kostritsky³, Stepan G. Grigoriev⁴, Yulia S. Korneva^{5, 6, 7}

¹ St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary
56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russian Federation

² St. Petersburg State University
7/9 Universitetskaya Qy., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

³ Moscow City Oncological Hospital No. 62 — the Healthcare Department of Moscow
27 sett. Istra, Moscow region, 143423, Russian Federation

⁴ Kirov Military Medical Academy
6 lit. Zh Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

⁵ St. Petersburg City Hospital No. 26
2 Kostushko St., St. Petersburg, 196247, Russian Federation

⁶ Smolensk State Medical University
28 Krupskaya St., Smolensk, 214018, Russian Federation

⁷ Mechnikov North-Western State Medical University
41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

Abstract

Introduction. The differences in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) depending on the line of systemic therapy, the timing of the onset of metastases, and Heng prognostic groups in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) remain unclear. This leads to the search for new prognostic factors or their combinations, depending on the characteristics of the metastatic disease.

Objective. To identify prognostic factors affecting survival rates in patients with synchronous and metachronous renal cell carcinoma metastases.

Materials and methods. A retrospective analysis of 934 patients with mPCC treated in the period 2006 to 2020 was performed, of which 319 (34.2%) patients were assigned to the intermediate prognosis group, and 388 (41.5%) to the unfavorable prognosis group. Synchronous metastases (Smts) and metachronous metastases (Mmts) were detected in 380 (40.7%) and 554 (59.3%) patients, respectively. The clinical and morphological characteristics of the tumor were analyzed, as well as laboratory parameters. Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0 software («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA) by constructing Kaplan-Meier curves and survival tables, building a mathematical survival model.

Results. The 3-year and 5-year OS of Smts-patients and Mmts-patients were 40.3% and 82.5%, 18.8% and 64.3% respectively. The median OS was 25 and 88 months, respectively ($p < 0.001$). The 3-year and 5-year PFS rates in Mmts-patients were 60.5% and 55.7%, respectively. In Smts-patients, PFS was only 9 months, compared with a median

PFS of 60 months in Mmts-patients ($p < 0.001$). Anemia and elevated erythrocyte sedimentation rate were observed more frequently in Smts-patients. Mmts-patients were more likely to have normal platelet and alkaline phosphatase counts. Smts-patients more often had an unfavorable prognosis according to Heng and ECOG status, a higher T stage, a low tumor differentiation, and histologically, non-clear cell carcinoma variants, the presence of lymphogenous metastases, and an increased number of organs with metastatic lesions ($p < 0.001$). In univariate and multivariate analyses, OS in Smts- and Mmts-patients, anemia, and poor Heng prognosis were the only statistically significant prognostic factors. In a univariate analysis of OS of Smts-patients, increases in elevated erythrocyte sedimentation rate, platelets, and alkaline phosphatase were significant adverse prognostic factors ($p < 0.001$).

Conclusion. Research into new prognostic factors and their combinations, focusing on the specifics of the metastatic disease itself, will improve prediction outcomes and optimize systemic treatment outcomes.

Keywords: renal cell carcinoma; metastases; synchronous; metachronous; systemic therapy

Abbreviations: alkaline phosphatase (AP); erythrocyte sedimentation rate (ESR); lactate dehydrogenase (LDH); lower limit of normal (LL); metastatic renal cell carcinoma (mRCC); metachronous metastases (MM); overall survival (OS); progression-free survival (PFS); synchronous metastases (SM); upper limit of normal (UL)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration (revised in Fortaleza, Brazil, in October 2013). Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** D.V. Semenov — data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; R.V. Orlova — data analysis, drafting the manuscript; V.I. Shirokorad — study concept, study design development, critical review; S.V. Kostitsky — data acquisition, data analysis; S.G. Grigoriev — statistical data processing; Y.S. Korneva — data acquisition, literature review. **Corresponding author:** Dmitry Vladimirovich Semenov; e-mail: sema.69@mail.ru **Received:** 05/26/2022. **Accepted:** 07/12/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostitsky S.V., Grigoriev S.G., Korneva Yu.S. Comparison of prognostic factors that affect the survival of patients with metachronous and synchronous metastases of renal cell carcinoma. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):65-73. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-65-73.

Введение

Прогресс в скрининге онкологических заболеваний привёл к увеличению числа пациентов, у которых рак почки выявляется на ранней стадии, но по-прежнему синхронные метастазы (СМ) обнаруживаются примерно у 15% пациентов при первичном обращении. При динамическом наблюдении после нефрэктомии у 20% пациентов возникают метакронные метастазы (ММ) [1, 2]. Клетки СМ и ММ имеют различный генетический профиль, активность опухолевых клеток и опухолевую нагрузку, что может приводить к различным ответам на системную терапию [3, 4, 5]. Для локализованного ПКР были разработаны многочисленные прогностические модели и номограммы, основанные на сочетании оценки стадии опухоли, степени, подтипа, клинических признаков и т. д. Однако существует недостаточный уровень доказательности их рутинного использования. Гетерогенные характеристики пациентов с метастатическим раком почки (мПКР) затрудняют определение прогноза, что требует поиска новых прогностических факторов или их комбинаций в зависимости от особенностей самой метастатической болезни.

Цель исследования. Выявить прогностические факторы, влияющие на показатели

выживаемости у больных с СМ и ММ у пациентов с мПКР.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ 934 пациентов с мПКР, получавших лечение в период с 2006 по 2020 год на базах Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского клинического онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга. У 862 (92,3%) больных первичное новообразование почки было удалено в различные сроки до начала системной терапии.

Системная химиотерапия. Системная терапия проводилась пятью основными группами препаратов — ингибиторами тирозинкиназы (наиболее часто применяемая группа), ингибиторами m-TOR, иммунотерапией (57 пациентов), цитокинами и ПХТ.

Чаще в 1-й линии терапии пациентам с мПКР назначали нексавар (283 пациента, 28,8%), сутент (221 пациент, 22,6%) и пазопаниб (160 пациентов, 16,3%). Системная терапия 1-й линии проводилась от 1 до 107 месяцев. Общий ответ на лечение составил 51,9%. Полный ответ зарегистрирован лишь у 1% пациентов, частичный регресс — у 8,5%, стабилизация — у 42,4% и прогрессирование — у 39,8%.

Терапию 2-й линии получали 667 пациентов, её длительность составила от 1 до 104 месяцев. Наиболее часто применяемыми препаратами были сутент (228 пациентов, 34,2%), нексавар (167 пациентов, 25%) и пазопаниб (102 пациента, 15,2%). При проведении 2-й линии терапии общий ответ был достигнут у 55,7% пациентов. Полный ответ зафиксирован в 0,6% случаев, частичный ответ — в 5,8%, стабилизация — в 49,4%, прогрессирование — в 36,4%, смерть — в 4,3%. Снято с учёта 22 (3,2%) пациента.

Системная терапия 3-й линии проведена 348 пациентам. Наиболее часто больные получали сутент (74 пациента, 21,4%), пазопаниб (72 пациента, 20,7%) и эверолимус (70 пациентов, 20,2%). Длительность терапии 3-й линии — от 1 до 83 месяцев. Полный ответ зафиксирован у 0,3% пациентов, частичный ответ — у 4,9%, стабилизация — у 54,0%, прогрессирование — у 33,3%, смерть — у 4,9%. Снято с учёта 9 (2,6%) пациентов.

4-я линия терапии проведена 138 пациентам. Тремя наиболее часто назначаемыми препаратами стали эверолимус (34 пациента, 24,6%), сутент и пазопаниб (по 28 пациентов, 20,3%). Длительность терапии составила от 1 до 47 месяцев. Частичный ответ отмечен у 7,2% пациентов, стабилизация — у 38,4%, прогрессирование — у 43,5%, смерть наступила в 8% наблюдений. Снято с учёта 4 (2,9%) пациента.

Системную терапию 5-й линии получали 49 пациентов. Пазопаниб в 5-й линии терапии получили 12 (24,5%) пациентов, эверолимус — 9 (18,4%) и сутент — 7 (14,4%). Терапия проводилась от 1 до 48 месяцев. Частичный ответ отмечен у 6,1% пациентов, стабилизация — у 40,8%, прогрессирование — у 51%. С учёта был снят один (2,1%) пациент.

23 пациента получали системную терапию 6-й линии, длительность которой составила от 1 до 31 месяца. Пазопаниб в 6-й линии терапии получили 6 (26,1%) пациентов, эверолимус, темсиrolimus и нексавар — по 3 (13,0%) пациента. Стабилизация отмечена у 56,5% больных, прогрессирование — у 30,4%. Один (4,4%) пациент умер, с учёта снято двое (8,7%) больных.

Протокол динамического наблюдения. Протокол динамического наблюдения включал лабораторные исследования и ме-

тоды лучевой диагностики: общеклинические и биохимические анализы крови, коагулограмму, анализы мочи, электрокардиографию, фиброгастродуоденоскопию, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, сканирование костей, а также КТ лёгких и брюшной полости. В качестве прогностических факторов изучались прогноз по Heng и статус по ECOG, категория T и N, степень дифференцировки и гистопатологический тип опухоли, количество поражённых органов, а также лабораторные показатели.

Методы статистического анализа. Статистический анализ проводили с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA). Показатели проверены на нормальность посредством тестов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Сравнение времени жизни двух групп пациентов выполнено посредством построения кривых Kaplan-Meier и таблиц дожития. Построение математической модели дожития (Proportional hazard (Cox) regression) для определения прогноза функции (времени) дожития определённой группы пациентов и степени влияния на неё признаков (предикторов), включённых в модель, в форме отношения шансов и его 95% доверительных интервалов. Частоту встречаемости события в группе исследовали с помощью критерия Pearson chi-square. Пороговым значением уровня значимости статистических критериев принято значение $p < 0,05$.

Результаты

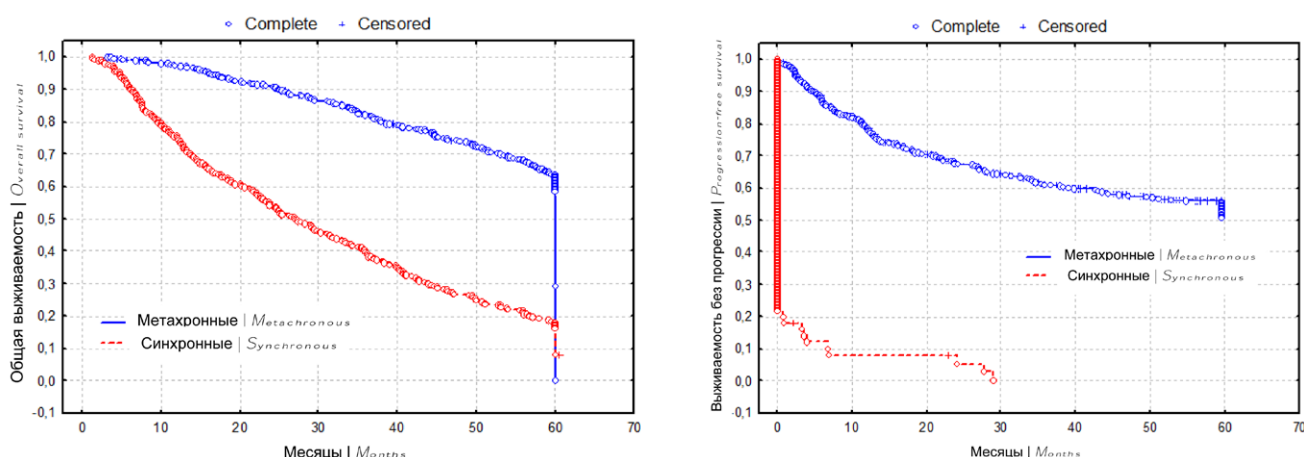
Характеристики пациентов и их распределение по группам сравнения представлены в таблице 1.

Исходя из представленных кривых Kaplan-Meier (рис. 1), 3-летняя ОБ больных с СМ и ММ составила $40,3 \pm 1,7\%$ и $82,5 \pm 1,6\%$, 5-летняя ОБ — $18,8 \pm 1,8\%$ и $64,3 \pm 1,9\%$, соответственно. Медиана ОБ при СМ — 25 месяцев, при ММ — 88 месяцев ($p < 0,001$).

3-летняя и 5-летняя ВБП с ММ больных составила $60,5 \pm 1,6\%$ и $55,7 \pm 1,5\%$. У больных с СМ ВБП составляет всего 9 месяцев, медиана ВБП больных с ММ составила 60 месяцев ($p < 0,001$). Таким образом, имеются значимые различия как в ОБ, так и в ВБП в зависимости от времени возникновения метастазов.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком
Table 1. Demographics of metastatic renal cell cancer patients

Характеристика пациентов <i>Patients' characteristics</i>	CM <i>Smts</i> (n = 380)	MM <i>Mmts</i> (n = 554)
Пол <i>Sex, n (%)</i> :		
Мужчины <i>Male</i>	277 (72,9)	391 (70,6)
Женщины <i>Female</i>	103 (27,1)	163 (29,4)
Возраст, лет <i>Age, years</i> M ± SD; Me [Q25; Q75]	59,4 ± 9,6; 60 [53; 65]	61,7 ± 9,8; 62 [55; 69]
Предшествовавшая нефрэктомия / резекция почки, n (%) <i>Performed nephrectomy / kidney resection, n (%)</i> :		
Да <i>Yes</i>	315 (82,9)	547 (98,7)
Нет <i>No</i>	65 (17,1)	7 (1,3)
Продолжительность лечения, мес. <i>Treatment duration, mo</i> Me [Q25 ; Q75]	28,6 [12,6; 55,6]	69,8 [36,8; 122,6]
Период наблюдения, мес. <i>Follow-up period, mo.</i> Me [Q25 ; Q75]	20,0 [8,8; 40,4]	67,5 [33,3; 117,0]

Примечание. CM — синхронные метастазы; MM — метастазы метастазы**Note.** SM — synchronous metastases; MM — metachronous metastases**Рисунок 1.** Сравнение общей выживаемости (А) и выживаемости без прогрессирования (В) у больных с синхронными и метастатическими метастазами почечно-клеточного рака**Figure 1.** Comparison of overall survival (A) and progression-free survival (B) in patients with synchronous and metachronous metastases of renal cell cancer

Уровень гемоглобина ниже нормы и повышенный уровень СОЭ значимо чаще наблюдались у пациентов с СМ, в то время как у пациентов с ММ значимо чаще наблюдалось нормальное количество тромбоцитов и ЩФ. Кроме того, пациенты с СМ значимо чаще имели неблагоприятный прогноз по Neng и статус по ECOG, более высокую стадию T, низкую степень дифференцировки опухоли, гистологически — неслетлоклеточные варианты карциномы, наличие лимфогенных метастазов и большее количество органов, поражённых гематогенными метастазами, то есть, с точки зрения общепринятых в онкологии факторов про-

гноза, они имели более неблагоприятный статус (табл. 2).

Результаты одно- и многофакторного анализа пропорциональных рисков по Коксу для ОВ суммированы в таблице 3. В одно- и многофакторном анализе только анемия и неблагоприятный прогноз по Neng были статистически значимыми прогностическими факторами в отношении ОВ больных с СМ и ММ. Также в однофакторном анализе установлено, что повышение СОЭ, тромбоцитов и ЩФ являлись статистически значимыми неблагоприятными прогностическими факторами ОВ группы СМ ($p < 0,001$).

Таблица 2. Сравнение частоты встречаемости исследуемых прогностических факторов у пациентов с синхронными и метакронными метастазами почечно-клеточного рака
Table 2. Comparison of the incidence of the investigated prognostic factors in patients with synchronous and metachronous metastases of renal cell cancer

Прогностический фактор <i>Prognostic factor</i>	Градации <i>Grade</i>	CM <i>Smts</i> (n = 380) n (%)	MM <i>Mmts</i> (n = 554) n (%)	χ^2 ; p
Прогноз по Heng <i>Heng Prognosis</i>	Благоприятный <i>Favourable</i>	22 (5,8)	201 (36,3)	$\chi^2 = 238$; p < 0,001
	Промежуточный <i>Intermediate</i>	87 (22,9)	229 (41,3)	
	Неблагоприятный <i>Poor</i>	271 (71,3)	124 (22,4)	
ECOG-статус <i>ECOG status</i>	0 – 1	107 (28,2)	303 (54,7)	$\chi^2 = 64,4$; p < 0,001
	2 – 4	273 (71,8)	251 (45,3)	
T	T1 – T2	94 (24,7)	247 (44,6)	$\chi^2 = 38,3$; p < 0,001
	T3 – T4	286 (75,3)	307 (55,4)	
N	N0	245 (64,5)	483 (87,2)	$\chi^2 = 67,6$; p < 0,001
	N1	135 (35,5)	71 (12,8)	
Дифференцировка опухоли <i>Tumor differentiation</i>	G ₁ – G ₂	26 (33,2)	386 (69,7)	$\chi^2 = 121$; p < 0,001
	G ₃	254 (66,8)	168 (30,3)	
Гистопатологический тип <i>Histological type</i>	Светлоклеточный <i>Clear-cell</i>	317 (83,4)	505 (91,2)	$\chi^2 = 12,8$; p < 0,001
	Несветлоклеточный <i>Non-clear cell</i>	63 (16,6)	49 (8,8)	
Количество поражённых органов на момент начала системной терапии <i>Number of affected organs at initiation of systematic therapy</i>	1	141 (37,1)	234 (42,2)	$\chi^2 = 12,8$; p < 0,001
	2	123 (32,4)	187 (33,8)	
	≥ 3	116 (30,5)	138 (24,0)	
Уровень гемоглобина <i>Haemoglobin level</i>	Норма <i>Normal</i>	228 (60,0)	412 (74,4)	$\chi^2 = 21,6$; p < 0,001
	< НГН < LLN	152 (40,0)	142 (25,6)	
Количество нейтрофилов в периферической крови <i>Amount of neutrophils in peripheral blood</i>	Норма <i>Normal</i>	283 (74,5)	436 (78,7)	$\chi^2 = 2,6$; p = 0,28
	< НГН < LLN	56 (14,7)	65 (11,7)	
	> ВГН > ULN	41 (10,8)	53 (9,6)	
Лактатдегидрогеназа <i>Lactatedehydrogenase</i>	Норма <i>Normal</i>	268 (70,5)	419 (75,6)	$\chi^2 = 3,0$; p = 0,08
	> ВГН > ULN	112 (29,5)	135 (24,4)	
Количество тромбоцитов в периферической крови <i>Amount of thrombocytes in peripheral blood</i>	Норма <i>Normal</i>	235 (61,8)	412 (74,4)	$\chi^2 = 16,6$; p < 0,001
	> ВГН > ULN	71 (18,7)	69 (12,4)	
	< НГН < LLN	74 (19,5)	73 (13,2)	
Щелочная фосфатаза <i>Alkaline phosphatase</i>	Норма <i>Normal</i>	231 (60,8)	375 (67,7)	$\chi^2 = 4,7$; p = 0,02
	> ВГН > ULN	149 (39,2)	179 (32,3)	
Уровень кальция в сыворотке крови <i>Ca level in the serum</i>	Норма <i>Normal</i>	108 (28,4)	169 (30,5)	$\chi^2 = 0,005$; p = 0,98
	> ВГН > ULN	61 (16,1)	96 (17,3)	
	Неизвестно <i>Unclear</i>	211 (55,5)	289 (52,2)	
Скорость оседания эритроцитов <i>Erythrocyte sedimentation rate</i>	Норма <i>Normal</i>	112 (29,5)	251 (45,3)	$\chi^2 = 24,6$; p < 0,001
	> ВГН > ULN	268 (70,5)	303 (54,7)	

Примечание. CM — синхронные метастазы; MM — метакронные метастазы; НГН — нижняя граница нормы; ВГН — верхняя граница нормы
Note. *Smts* — synchronous metastases; *Mmts* — metachronous metastases; LLN — the lower limit of the normal (value); ULN — the upper limit of the normal (value)

Таблица 3. Модель пропорциональных рисков по Cox общей выживаемости в группах синхронных и метакхронных метастазов почечно-клеточного рака
Table 3. Cox proportional risk model of overall survival in groups of synchronous and metachronous metastases of renal cell cancer

Фактор и его градации <i>Factor and its grade</i>	CM <i>Smts</i> (n = 380)				MM <i>Mmts</i> (n = 554)				
	Однофакторный анализ <i>Single-factor analysis</i>		Многофакторный анализ <i>Multivariate analysis</i>		Однофакторный анализ <i>Single-factor analysis</i>		Многофакторный анализ <i>Multivariate analysis</i>		
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	
Группы прогноза <i>Heng Heng prognosis</i>	Промежуточный <i>Intermediate</i> Неблагоприятный <i>Poor</i>	2,3 (1,7÷3,0)	< 0,001	2,3 (1,8÷3,1)	< 0,001	3,1 (2,4÷4,1)	< 0,001	2,8 (2,1÷3,8)	< 0,001
	Мужской <i>Male</i> Женский <i>Female</i>	0,78 (0,6÷0,1)	0,04	0,7 (0,5÷0,9)	0,013	0,88 (0,7÷1,1)	0,21	0,6 (0,4÷0,9)	0,007
Уровень гемоглобина <i>Hemoglobin level</i>	Норма <i>Normal</i> < НГН < <i>LLN</i>	1,7 (1,5÷1,9)	< 0,001	1,7 (1,5÷2,0)	< 0,001	1,4 (1,3÷1,6)	< 0,001	1,6 (1,4÷1,9)	< 0,001
Количество нейтрофилов в периферической крови <i>Amount of neutrophils in peripheral blood</i>	Норма <i>Normal</i> < НГН < <i>LLN</i>	1,2 (1,03÷1,4)	0,02	0,8 (0,5÷1,1)	0,2	1,1 (0,8÷1,4)	0,52	0,9 (0,6÷1,2)	0,79
Скорость оседания эритроцитов <i>Erythrocyte sedimentation rate</i>	Норма <i>Normal</i> > ВГН > <i>ULN</i>	2,1 (1,6÷2,8)	< 0,001	1,3 (0,97÷1,8)	0,08	1,4 (1,1÷1,8)	0,014	0,96 (0,7÷1,3)	0,81
Щелочная фосфатаза <i>Alkaline phosphatase</i>	Норма <i>Normal</i> > ВГН > <i>ULN</i>	1,5 (1,2÷1,9)	< 0,001	0,9 (0,7÷1,2)	0,39	1,4 (1,0÷1,8)	0,03	1,1 (0,8÷1,5)	0,56
Лактатдегидрогеназа <i>Lactate dehydrogenase</i>	Норма <i>Normal</i> > ВГН > <i>ULN</i>	1,4 (1,1÷1,8)	0,004	1,6 (1,2÷2,1)	0,001	1,0 (0,8÷1,2)	0,9	0,8 (0,6÷1,2)	0,38
Количество тромбоцитов в периферической крови <i>Amount of thrombocytes in peripheral blood</i>	Норма <i>Normal</i> > ВГН > <i>ULN</i>	1,2 (1,1÷1,4)	< 0,01	0,98 (0,8÷1,2)	0,1	1,0 (0,9÷1,1)	0,9	1,0 (0,8÷1,3)	0,9

Примечание. CM — синхронные метастазы; MM — метакхронные метастазы; НГН — нижняя граница нормы; ВГН — верхняя граница нормы; HR — отношение рисков (hazard ratio); CI — доверительный интервал (confidence interval)

Note. Smts — synchronous metastases; Mmts — metachronous metastases; LLN — the lower limit of the normal (value); ULN — the upper limit of the normal (value); HR — hazard ratio; CI — confidence interval

Обсуждение

Прогностические оценки необходимы для разработки индивидуальных протоколов динамического наблюдения за пациентами и, возможно, в будущем для выбора адъювантной терапии. Благодаря активному развитию возможностей системной терапии при мПКР использование молекулярных маркеров позволяет повысить точность установленных прогностических моделей, но часто не имеет внешней, независимой валидации [6].

Пациенты с СМ в нашем исследовании по совокупности факторов имели худший прогноз и меньшую ОВ по сравнению с ММ, что отмечено и в других исследованиях [1, 3, 7]. Классификация метастазов по времени возникновения логично объясняет лучшую ОВ у пациентов с ММ: пациент изначально обременён лишь первичной опухолью, на которую направлены силы клиницистов, что позволяет адаптационно-компенсаторным реакциям организма перестроить метаболизм под потребности опухоли.

Различия в биологическом потенциале СМ и ММ были изучены с помощью иммуногистохимических маркеров [2], и к пациентам этих групп изначально следует относиться, как к двум разным прогностическим группам.

Так, S.H. Kim et al. (2019) изучали прогностические факторы у больных СМ и ММ и показали, что пациенты с СМ и неблагоприятным прогнозом по Heng имеют наименьшие показатели выживаемости, на которые влияет системная терапия и улучшает ВБП у пациентов с ММ промежуточно-го прогноза. При однофакторном анализе

канцер-специфической выживаемости статистически значимыми прогностическими факторами являлись тип метастаза, гиперкальциемия, нейтрофилия, повышение ЛДГ и тромбоцитопения, при многофакторном — гиперкальциемия, нейтрофилия, повышение ЛДГ и тромбоцитопения. Также авторы в своём исследовании отметили, что различия в ОВ для СМ и ММ становятся статистически незначимыми при сравнении больных с неблагоприятным прогнозом по Heng [8]. S. Naito et al. (2020) продемонстрировали на основании анализа пяти независимых прогностических факторов (стадия Т, стадия N, наличие метастазов в головной мозг, уровень кальция в крови и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов), что ни один из них не влияет на ОВ при наличии ММ, и факторы риска различны для СМ и ММ [9]. Анемия и нейтрофилия также считаются факторами, влияющими на ОВ, совместно с типом метастазов (СМ или ММ) без деления на группы [7].

Заключение

Прогностические оценки для пациентов с метастатическим ПКР, получающих системную терапию, используются регулярно, но имеют ограниченную точность. В нашем исследовании выявлены прогностические факторы у больных с СМ и ММ мПКР, влияющие на показатели выживаемости. Поиск новых факторов прогноза и их комбинаций с акцентом на особенности самой метастатической болезни позволят улучшить предикативность исходов и оптимизировать результаты системной терапии.

Литература / References

1. Donskov F, Xie W, Overby A, Wells JC, Fraccon AP, Sacco CS, Porta C, Stukalin I, Lee JL, Koutsoukos K, Yuasa T, Davis ID, Pezaro C, Kanesvaran R, Bjarnason GA, Sim HW, Rathin N, Kollmannsberger CK, Canil CM, Choueiri TK, Heng DY. Synchronous Versus Metachronous Metastatic Disease: Impact of Time to Metastasis on Patient Outcome-Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(4):530-539. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.01.001>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
3. Kammerer-Jacquet SF, Brunot A, Pladys A, Bouzille G, Dagher J, Medane S, Peyronnet B, Mathieu R, Verhoest G, Bensalah K, Edeline J, Laguerre B, Lespagnol A, Mosser J, Dugay F, Belaud-Rotureau MA, Rioux-Leclercq N. Synchronous Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: A Distinct Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Phenotype. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(1):e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.06.007>
4. Bedke J, Gaurer T, Grünwald V, Hegele A, Herrmann E, Hinz S, Janssen J, Schmitz S, Schostak M, Tesch H, Zastrow S, Miller K. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2017;35:179-88. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1868-5>
5. Kim SH, Park WS, Kim SH, Joung JY, Seo HK, Lee KH, Chung J. Systemic treatments for metastatic renal cell carcinoma: 10-year experience of immunotherapy and targeted therapy. *Cancer Res Treat.* 2016;48:1092-101. <https://doi.org/10.4143/crt.2015.316>

6. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol.* 2018;36(12):1943-1952. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2309-4>
7. Kim SH, Suh YS, Lee DE, Park B, Joo J, Joung JY, Seo HK, Lee KH, Chung J. A retrospective comparative study of progression-free survival and overall survival between metachronous and synchronous metastatic renal cell carcinoma in intermediate- or poor-risk patients treated with VEGF-targeted therapy. *Oncotarget.* 2017;8(55):93633-93643. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20674>
8. Kim SH, Lee DE, Park B, Joo J, Joung JY, Seo HK, Lee KH, Chung J. Survival of patients receiving systematic therapy for metachronous or synchronous metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):688. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5900-1>
9. Naito S, Kato T, Ichiiyanagi O, Narisawa T, Kurokawa M, Yagi M, Ushijima M, Ozawa M, Kanno H, Kurota Y, Fukuhara H, Kuboki Y, Yamagishi A, Sakurai T, Nishida H, Yamanobe T, Tsuchiya N. New prognostic model for synchronous metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2020;27(5):448-456. <https://doi.org/10.1111/iju.14215>

Сведения об авторах

Дмитрий Владимирович Семенов — кандидат медицинских наук; врач отделения онкоурологии СПб ГБУЗ «ГКОД»

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

e-mail: sema.69@mail.ru

Рашида Вахидовна Орлова — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ; главный специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ «ГКОД»

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Валерий Иванович Широко-рад — доктор медицинских наук; заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «МГОб № 62 ДЗМ»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

e-mail: shirokorad@bk.ru

Станислав Викторович Кострицкий — врач онкоурологического отделения ГБУЗ «МГОб № 62 ДЗМ»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

e-mail: sstas.medic@bk.ru

Степан Григорьевич Григорьев — доктор медицинских наук, профессор; старший научный сотрудник НИО медицинских информационных технологий НИЦ ФГБОУ ВО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

e-mail: gsg_rj@mail.ru

Юлия Сергеевна Корнева — кандидат медицинских наук; доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; врач патологоанатомического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»

г. Смоленск, Россия

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

e-mail: ksu1546@yandex.ru

Information about the authors

Dmitry V. Semenov — M.D., Cand.Sc.(Med), Oncological Urologist, Oncological Urology Division, St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

e-mail: sema.69@mail.ru

Rashida V. Orlova — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Oncology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University; Chief Specialist in Clinical Oncology, St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Valeriy I. Shirokorad — M.D., Dr.Sc.(Med); Head, Oncological Urology Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62 — the Healthcare Department of Moscow

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

e-mail: shirokorad@bk.ru

Stanislav V. Kostritsky — M.D., Urologist, Oncological Urology Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62 — the Healthcare Department of Moscow

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

e-mail: sstas.medic@bk.ru

Stepan G. Grigoriev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Senior Researcher, Research Institute of Medical Information Technologies, Kirov Military Medical Academy

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

e-mail: gsg_rj@mail.ru

Yulia S. Korneva — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof., Dept. of Pathology, Smolensk State Medical University; Assoc. Prof., Dept. of Pathology, Mechnikov North-Western State Medical University; Pathologist, Pathology Division, St. Petersburg City Hospital No. 26

Smolensk, Russian Federation

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

e-mail: ksu1546@yandex.ru



Экспериментальное обоснование нефрорафии

© Сергей В. Шкодкин^{1,2}, Юрий Б. Идашкин², Мохаммед З. А. А. Зубайди¹,
Анатолий Д. Кравец³, Абдулло Ф. Хусейнзода¹, Жехад К. Аскари¹,
Евгений Г. Пономарев¹, Владислав Ю. Нечипоренко¹, Кирилл С. Шкодкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России

308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

² ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

308007, Россия, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

³ ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21 г. Уфы»

450071, Россия, г. Уфа, Лесной проезд, д. 3

Аннотация

Введение. Резекция почки по праву занимает приоритетное положение в лечении локализованного почечно-клеточного рака. Она не только обеспечивает высокие онкологические результаты, но и позволяет сохранить почечную паренхиму, снижая тем самым риск хронической болезни почек и кардиоваскулярных катастроф, что особенно актуально у молодых пациентов. Основной технической проблемой, особенно у пациентов с большими эндофитными образованиями, является закрытие почечной раны с обеспечением надёжного гемостаза и низкого риска подтекания мочи.

Цель исследования. Изучить в экспериментальных условиях механические свойства почечной паренхимы и обосновать способы предупреждения прорезывания шва.

Материалы и методы. Исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Технологии и материалы НИУ БелГУ». Механические испытания прочностных характеристик слоёв почечной паренхимы выполнены на секционном материале 60 кадаверных почек. На разрывной машине изучены предел прочности и напряжение в тканях при наложении различных швов, а также варианты последних с использованием прокладок из материалов, предупреждающих прорезывание нити.

Результаты. При проведении механических испытаний установлено, что наибольшей прочностью среди слоёв почечной паренхимы обладает мозговое вещество — $23,58 \pm 9,17$ Н. Механическая прочность коркового вещества в отсутствие капсулы была минимальной — $8,4 \pm 2,89$ Н. Замена вертикального шва через все слои с завязыванием узла по линии резекции на аналогичный горизонтальный матрацный шов статистически достоверно повышала предел прочности до уровней, сопоставимых с пределом прочности мозгового вещества — $27,35 \pm 12,04$ Н. Применение в качестве прокладки гемостатической сетки (Surgicel®) значительно не влияло на предел прочности горизонтального матрацного шва — $23,58 \pm 9,17$ Н. Использование с этой целью проленовой сетки (Lintex®) достоверно предотвращало прорезывание шва по сравнению с нативным швом и сеткой Surgicel® $31,48 \pm 9,98$ Н. Максимальные показатели предела прочности горизонтального матрацного шва были получены для ленты из политетрафторэтиленового сосудистого протеза — $45,61 \pm 6,1$ Н.

Заключение. Исследование механической прочности слоёв почечной паренхимы показало нецелесообразность выполнения кортикального шва. Использование горизонтального матрацного шва достоверно повышает предел прочности по сравнению с вертикальным. Максимальные механические прочностные характеристики были получены при применении прокладок из политетрафторэтилена.

Ключевые слова: резекция почки; нефрорафия; шов почки; прочность тканей; нефронсберегающая хирургия; кровотечение; геморрагические осложнения

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО НИУ БелГУ на основании ознакомления с предоставленными материалами дизайна и плана реализации эксперимента (Протокол № 7 от 19 сентября 2018 года). **Благодарности.** Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Технологии и материалы НИУ «БелГУ» за помощь в выполнении эксперимента. **Вклад авторов:** С.В. Шкодкин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование; Ю.Б. Идашкин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи; А.Д. Кравец — обзор публикаций, анализ данных, критический обзор, написание текста рукописи; М.З.А.А. Зубайди, А.Ф. Хусейнзода, Ж.К. Аскари, Е. Г. Пономарев, В.Ю. Нечипоренко, К.С. Шкодкин — сбор и анализ данных, выполнение эксперимента. ✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Валентинович Шкодкин; e-mail: shkodkin-s@mail.ru **Поступила в ре-**

дакцию: 17.07.2022. Принята к публикации: 13.09.2022. Опубликовано: 26.09.2022. Для цитирования: Шкодкин С.В., Идашкин Ю.Б., Зубайди М.З.А.А., Кравец А.Д., Хусейнзода А.Ф., Аскари Ж.К., Пономарев Е.Г., Нечипоренко В.Ю., Шкодкин К.С. Экспериментальное обоснование нефрорафии. Вестник урологии. 2022;10(3):74-83. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-74-83.

Experimental substantiation of kidney sutures

© Sergei V. Shkodkin^{1,2}, Yuri B. Idashkin², Mohammed Z. A. A. Zubaidi¹, Anatoly D. Kravets³, Abdullo F. Khuseinzoda¹, Zehad K. Askari¹, Evgeny G. Ponomarev¹, Vladislav Y. Nechiporenko¹, Kirill S. Shkodkin¹

¹ Belgorod State National Research University
85 Victory St., Belgorod, 308015, Russian Federation

² St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital
8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russian Federation

³ Ufa City Clinical Hospital No. 21
3 Lesnoy Dr., Ufa, 450071, Russian Federation

Abstract

Introduction. Partial nephrectomy occupies a rightful priority position in the treatment of localized renal cell carcinoma. It not only provides high oncological results but also allows you to save the renal parenchyma. This reduces the risk of chronic kidney disease and cardiovascular accidents, which is especially important in young patients. The main technical problem is the closure of the renal wound with reliable hemostasis and low risk of urine leakage, especially in patients with large endophytic lesions.

Objective. To study the mechanical properties of the renal parenchyma and to establish ways to prevent suture eruption under an experimental model.

Materials and methods. The studies were carried out using the equipment of the Center for Collective Use «Technologies and Materials of the Belgorod State National Research University». Mechanical tests of the strength characteristics of the layers of the renal parenchyma were performed on 60 cadaveric kidneys. The tensile strength and tension of tissues during the application of various surgical sutures, as well as variants of the latter with the use of spacers made of materials that prevent thread eruption, were studied using a tensile machine.

Results. During mechanical tests, the medulla was found to have the highest strength (23.58 ± 9.17 load (L)) between the layers of the renal parenchyma. The mechanical strength (8.40 ± 2.89 L) of the cortical substance in the absence of the capsule was minimal. When replacing the vertical suture through all layers by tied a knot along the resection line with a similar horizontal mattress suture, it significantly increased tensile strength (27.35 ± 12.04 L) to levels comparable to the tensile strength of the medulla. The use of a hemostatic mesh (Surgicel®) as a lining did not significantly affect the ultimate strength (23.58 ± 9.17 L) of the horizontal mattress suture. The use of a prolene mesh (Lintex® mesh) for this purpose significantly prevented suture eruption (31.48 ± 9.98 L) compared to the native suture and the Surgicel® mesh. The maximum tensile strength (45.61 ± 6.1 L) of a horizontal mattress suture was obtained for a tape made of a polytetrafluoroethylene vascular prosthesis.

Conclusion. The study of the mechanical strength of the layers of the renal parenchyma showed the inexpediency of performing a cortical suture. The use of a horizontal mattress suture significantly increases the tensile strength compared to a vertical one. Maximum mechanical strength characteristics were obtained using polytetrafluoroethylene inserts.

Keywords: partial nephrectomy; nephrorrhaphy; kidney suture; tissue strength; nephron-sparing surgery; bleeding; hemorrhagic complications

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Belgorod State National Research University based on the data of the study and experiment design provided (Protocol No. 7 dated September 19, 2018). **Acknowledgments.** The authors are grateful for the assistance in conducting the experiment to the researchers of the Center for Collective Use «Technologies and Materials of the Belgorod State National Research University». **Authors' contribution:** S.V. Shkodkin — research concept, research design development, data analysis, scientific supervision; Yu.B. Idashkin — research concept, research design development, data analysis, drafting the manuscript; A.D. Kravets — data analysis, critical review, drafting the manuscript; A.F. Khuseinzoda, M.Z.A.A. Zubaidi, Zh.K. Askari, E.G. Ponomarev, V.Yu. Nechiporenko, K.S. Shkodkin — data collection, data analysis, experimental work. ✉ **Corresponding author:** Sergey Valentinovich Shkodkin; e-mail: shkodkin-s@mail.ru **Received:** 07/17/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Shkodkin S.V., Idashkin Yu.B., Zubaidi M.Z.A.A., Kravets A.D., Khuseynzoda A.F., Askari Zh.K., Ponomarev E.G., Nechiporenko V.Yu., Shkodkin K.S. Experimental substantiation of kidney sutures. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):74-83. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-74-83.

Введение

Резекция почки по праву занимает приоритетное положение в лечении локализованного почечно-клеточного рака. Она не только обеспечивает высокие онкологические результаты, но и позволяет сохранить почечную паренхиму, снижая тем самым риск хронической болезни почек и кардиоваскулярных катастроф, что особенно актуально у молодых пациентов [1, 2]. Это подтверждает и тот факт, что в рекомендательной базе Европейского урологического общества открытая резекция почки рассматривается как операция выбора в сравнении с минимально инвазивной (лапароскопической или роботической) нефрэктомией [3]. Основной технической проблемой, особенно у пациентов с большими эндофитными образованиями, является закрытие почечной раны с надёжным гемостазом и низким риском подтекания мочи [4 – 6]. Необходимость выключения почки из кровотока на этом этапе операции вводит ещё и временной фактор, определяющий риск ишемических и реперфузионных повреждений почки [3, 4]. Несмотря на обилие предлагаемых физических и химических методов обеспечения гемостаза наиболее используемым остаётся механическое ушивание почечной раны с наложением хирургического шва [7, 8]. В данном вопросе нет однозначного мнения по методике выполнения и рядности шва, используемых нитей и дополнительных укрепляющих линию шва материалов [8]. Так, по данным экспериментальных исследований, для достижения гемостатического эффекта в обильно кровоснабжаемой почечной паренхиме необходимо создание напряжения тканей на 5,0 – 15,0% меньше предела их прочности [9, 10]. Это не учитывает подъём перфузионного давления у гипертоников или отёк, а также снижение предела прочности паренхимы в следствие реперфузии.

Таким образом, оперирующий хирург сталкивается с достаточно узким окном допустимых нагрузок при наложении шва на почечную рану. С одной стороны, снижение напряжения в области шва угрожает кровотечением, а с другой — превышением предела прочности прорезыванием нитей и, соответственно, теми же геморрагическими осложнениями.

Цель исследования. Изучить в экспериментальных условиях механические свойства почечной паренхимы и обосновать способы предупреждения прорезывания шва.

Материалы и методы

Механические испытания прочностных характеристик слоёв почечной паренхимы выполнены на секционном материале 60 кадаверных почек. На разрывной машине исследованы предел прочности тканей почки. В трёх сериях опытов изучены механическая прочность слоёв почечной паренхимы, варианты наложения сквозного шва и эффективность использования прокладок для профилактики прорезывания нити.

В первой серии опытов провели сопоставление следующих вариантов наложения узлового шва: 1) на мозговое вещество и ткани почечного синуса; 2) декапсулированный орган; 3) через все слои, включая капсулу (рис. 1). Во второй серии выполнены сравнительные испытания вертикального и горизонтального узловых швов через все слои почки (рис. 1). В третьей серии опытов аналогичные параметры исследованы для вариантов горизонтального узлового шва, укрепленного с использованием прокладок из синтетических материалов шири-

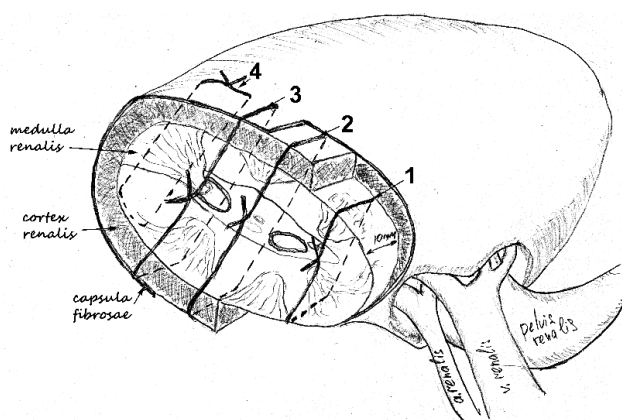


Рисунок 1. Схематичное изображение швов: 1 — вертикальный узловой шов на мозговое вещество почки; 2 — вертикальный узловой шов на декапсулированную почку; 3 — вертикальный узловой шов через все слои почки; 4 — горизонтальный матрацный шов через все слои почки

Figure 1. Vertical interrupted suture (scheme): 1 — on the medulla of the kidney, 2 — on the decapsulated kidney, 3 — through all layers; 4 — horizontal mattress suture

ной 1 см, предупреждающих прорезывание нити: гемостатическая сетка (Surgicel®, «Ethicon Inc.», Johnson & Johnson Company, Cincinnati, OH, USA), ленты из проленовой сетки (Lintex®, «Линтекс», Санкт-Петербург, РФ) и политетрафторэтиленового сосудистого протеза.

Исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Технологии и материалы НИУ «БелГУ» на универсальной разрывной испытательной машине Instron 5882 (Instron, Illinois Tool Works Inc., Glenview, IL, USA) (рис. 2).

Подготовленную почку с наложенным узловым швом располагали на предметном столике, концы нитей закрепляли в вертикально расположенных зажимных механизмах разрывной машины. Скорость растяжения во всех испытаниях была стандартной — 10 мм в секунду, регистрировали удлинение нитей (мм) и нагрузку (Н). За предел прочности принимали максимальную нагрузку, при превышении которой наступало разрушение образца (прорезывание нити). Для стандартизации прошивки почки проводили прямой колющей иглой, отступя 5 мм от её поперечного разреза. Шаг между соседними швами составил 10 мм. Всего с каждым вариантом наложения шва произведено по 40 механических испытаний. Ткань почки характеризуется выраженной анизотропией и неоднородностью, что не позволяет её рассматривать ни с позиций

упругого, ни с позиции вязкого тела. Предпринятые попытки допусков и изучения линейных и сдвиговых деформаций сопровождаются большой погрешностью, что не позволило рассматривать такую характеристику как модуль упругости ткани почки (модуль Юнга).

Этическое заявление. При разработке и осуществлении эксперимента мы ориентировались на рекомендации для проведения качественных исследований медицинской тематики “Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations”, разработанные Enhancing the Quality and Transparency of Health Research [11]. Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО НИУ БелГУ на основании ознакомления с предоставленными материалами дизайна и плана реализации эксперимента (Протокол № 7 от 19 сентября 2018 года).

Методы статистического анализа. Для статистической обработки все данные о результатах формализованы и в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения исследовательского оборудования внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Статистический анализ полученных результатов проводили при использовании блока программ IBM® SPSS Statistics 19.0 (“SPSS: An IBM Company”, IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Полученные выборки имели нормальное распределение, количественные величины представлены средней арифметической, а доверительный интервал — стандартным отклонением. Уровень достоверности — $p < 0,05$.

Результаты

При проведении механических испытаний установлено, что наибольшей прочностью среди слоёв почечной паренхимы обладает мозговое вещество и ткани почечного синуса. Средний предел прочности в этой серии опытов составил $23,58 \pm 9,17$ Н. По результатам первой серии опытов, механическая прочность коркового вещества в отсутствие капсулы была минимальной, составив $8,4 \pm 2,89$ Н ($p < 0,01$). Наличие почечной капсулы достоверно повышает предел прочности до $14,89 \pm 1,77$ Н по сравнению с декапсулированной почкой ($p < 0,05$) (рис. 3, 4).



Рисунок 2. Универсальная разрывная испытательная машина Instron 5882

Figure 2. Universal tensile testing machine Instron 5882

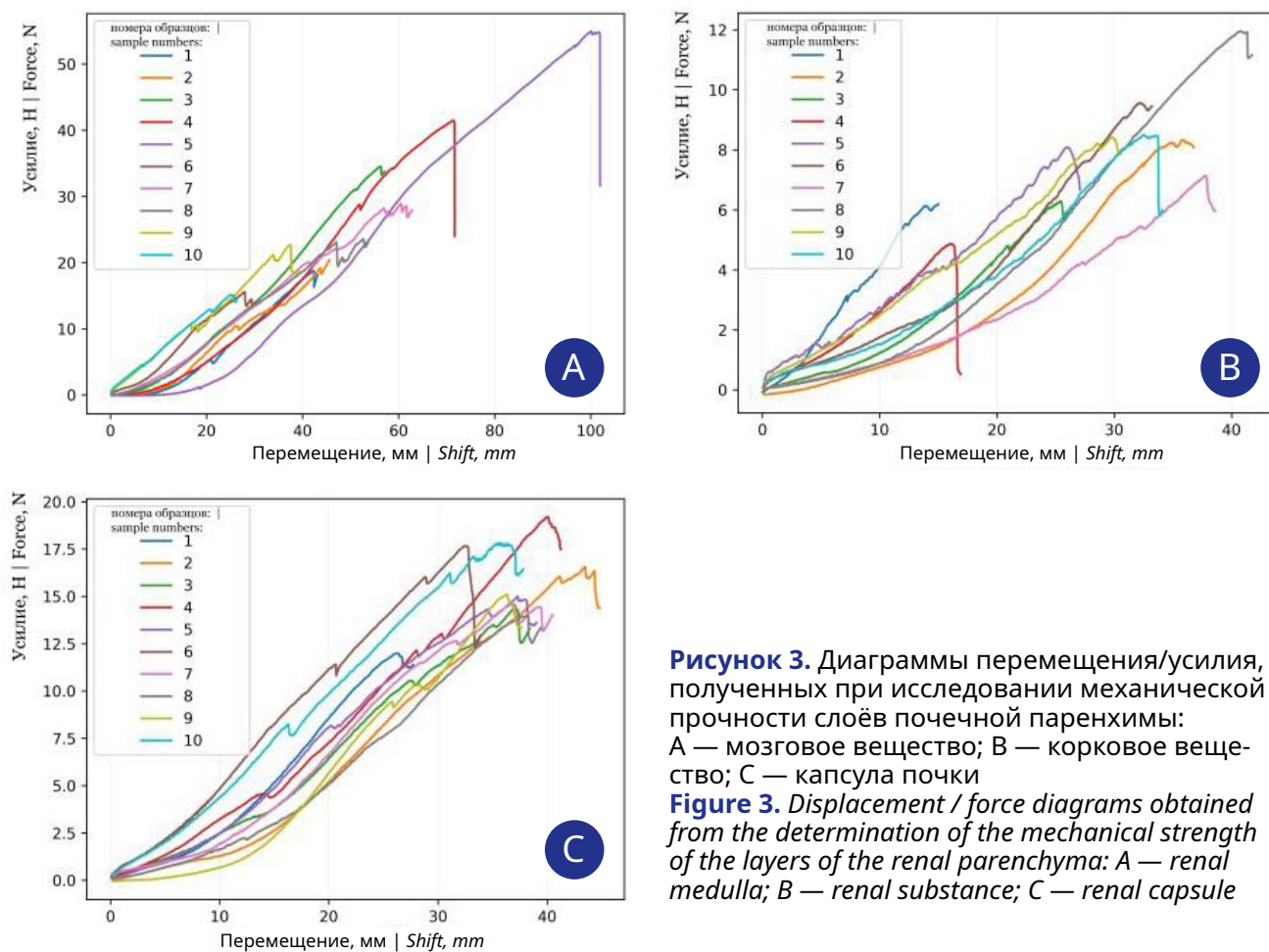


Рисунок 3. Диаграммы перемещения/усилия, полученных при исследовании механической прочности слоёв почечной паренхимы: А — мозговое вещество; В — корковое вещество; С — капсула почки
Figure 3. Displacement / force diagrams obtained from the determination of the mechanical strength of the layers of the renal parenchyma: A — renal medulla; B — renal substance; C — renal capsule

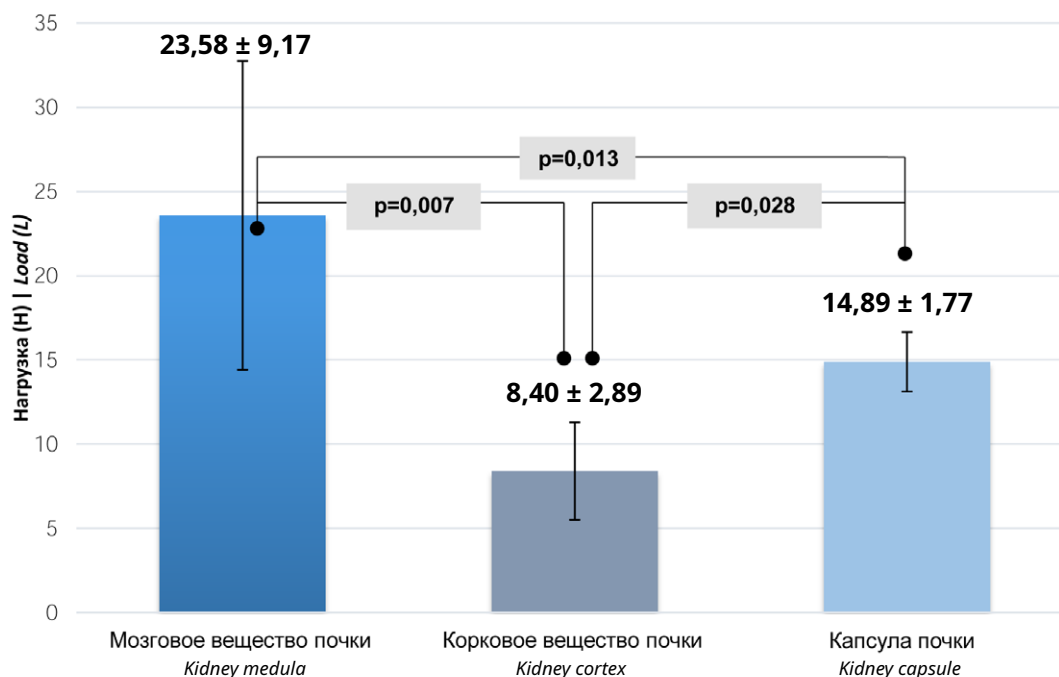


Рисунок 4. Средние величины, полученные при исследовании механической прочности слоёв почечной паренхимы: мозговое вещество; корковое вещество; капсула почки
Figure 4. Average values obtained from the determination of the mechanical strength of the layers of the renal parenchyma: kidney medulla; kidney cortex; kidney capsule

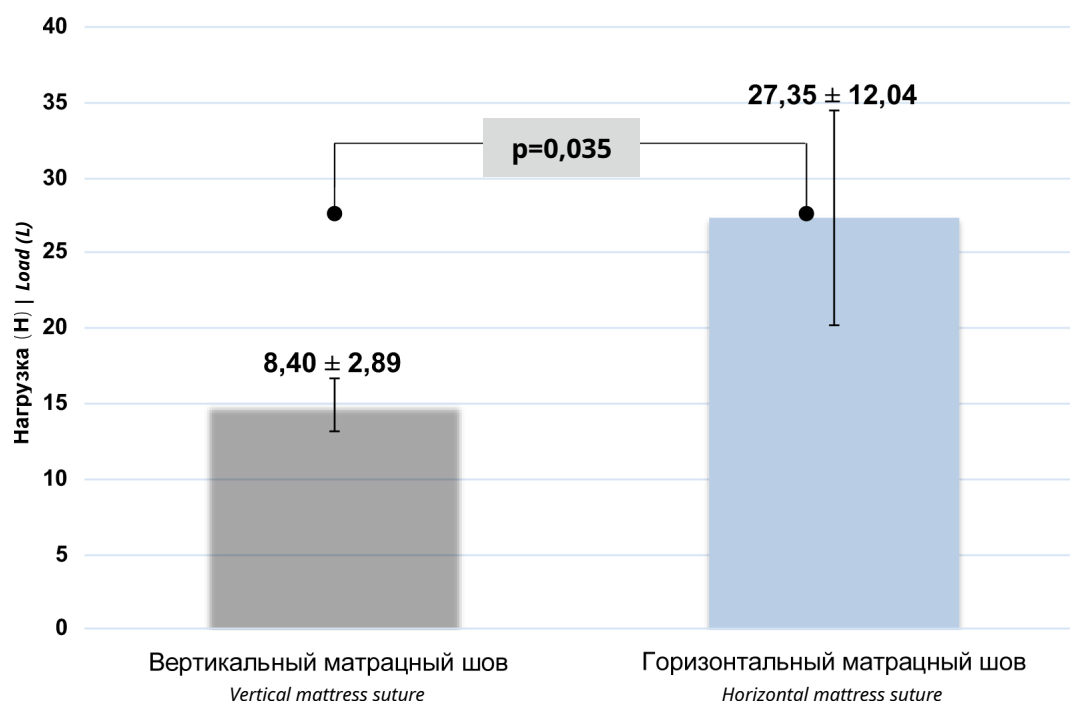


Рисунок 5. Средние величины предела механической прочности при наложении вертикального и горизонтального швов через все слои почечной паренхимы
Figure 5. Average values of the mechanical strength limit when applying vertical and horizontal sutures through all layers of the renal parenchyma

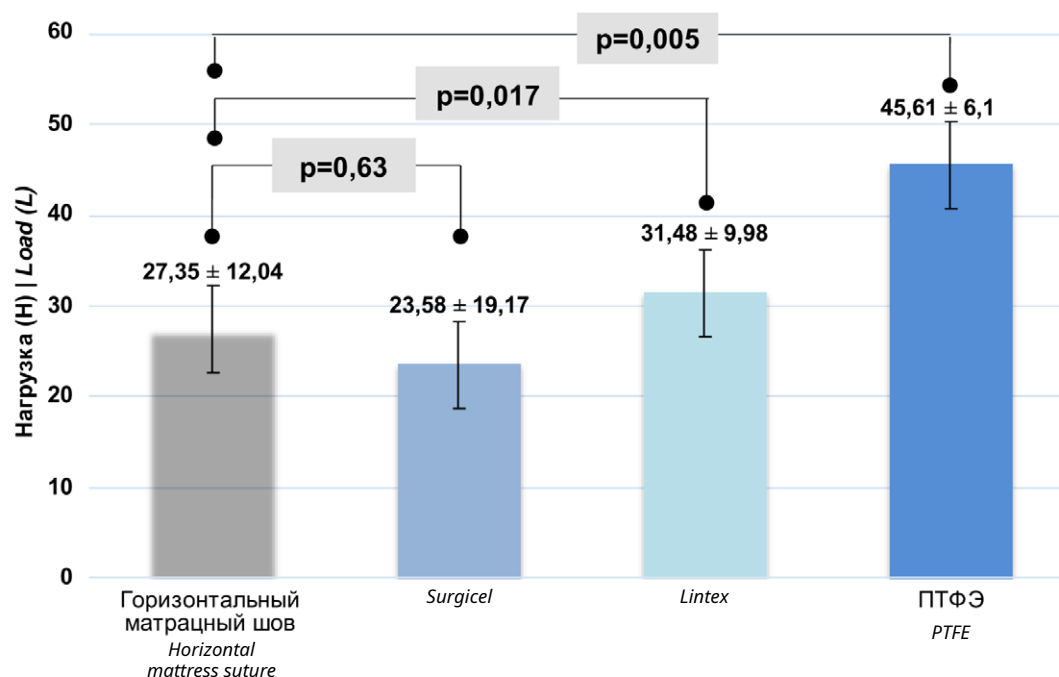


Рисунок 6. Показатели предела механической прочности горизонтального матрацного шва с использованием различных материалов, предупреждающих его прорезывание (ПТФЭ — политетрафторэтилен)
Figure 6. Indicators of the mechanical strength limit of a horizontal mattress sutures using various materials preventing its eruption (PTFE — polytetrafluoroethylene)

Замена вертикального шва через все слои с завязыванием узла по линии резекции на аналогичный горизонтальный матрацный шов статистически достоверно повышает предел прочности до уровней, сопоставимых с пределом прочности мозгового вещества, что составило $27,35 \pm 12,04$ Н ($p < 0,01$) (рис. 5).

В третьей серии опытов с целью повышения прочности горизонтального матрацного шва и исключения его прорезывания мы в качестве прокладок использовали гемостатическую сетку (Surgicel®) шириной 1 см, ленты из проленовой сетки (Lintex®) и сосудистого политетрафторэтиленового протеза аналогичной ширины. Применение гемостатической сетки (Surgicel®) значительно не влияет на предел прочности горизонтального матрацного шва $23,58 \pm 9,17$ Н ($p > 0,05$). Использование проленовой сетки в качестве прокладки предотвращает прорезывание шва до нагрузки в $31,48 \pm 9,98$ Н, что достоверно выше нативного шва и защиты гемостатической сеткой Surgicel® ($p < 0,05$). Максимальные показатели предела прочности горизонтального матрацного шва были получены для ленты из политетрафторэтиленового сосудистого протеза, в ряде случаев она превышает прочность нити из полигликолида диаметром 1 по USP или 0,4 мм и составляет в среднем $45,61 \pm 6,1$ Н ($p < 0,01$) (рис. 6).

Обсуждение

На настоящий момент в научной литературе, посвящённой проблемам гемостаза при резекции почки, обсуждается вопрос о так называемой бесшовной резекции с использованием различных вариантов электрохирургического или лазерного гемостаза, адгезивных клеевых композитов, а также суперселективной эмболизации [3, 5, 10]. Идеологией данного подхода является сохранение большего объёма функционирующей паренхимы [10, 12]. Однако даже комбинация данных способов гемостаза не обеспечивает полной гарантии его эффективности по данным большинства работ, посвящённых резекции почки при экстраренальных образованиях до 2 см [1, 2, 13]. С другой стороны, глубина термического повреждения паренхимы может достигать 8 – 13 мм, что не укладывается в оптимальный подход для нефронсбережения и увеличивает риски образования

мочевых свищей [2, 4, 8]. Таким образом, нефрорафия остаётся основным способом окончательного гемостаза при резекции почки у пациентов с большими и интратренальными опухолями [4, 8].

Основными критическими точками при наложении шва на паренхиму почки при её резекции являются время его выполнения, так как последнее сопряжено как с длительностью ишемии органа, так и с объёмом кровопотери и риском прорезывания нитей [2, 8]. Сторонники многорядных швов на рану почки сообщают о лучшей адаптации краёв раны, противники такого подхода в виде аргумента выдвигают довод о потере от 13,0 до 20,0% функционирующей паренхимы почки по причине её включения в линию шва [9, 10, 12, 13].

Наше исследование показывает, что изолированное ушивание коркового слоя, особенно при неудовлетворительном состоянии капсулы почки, использовании вертикальных узловых или непрерывных обвивных швов, сопряжено с риском прорезывания нитей. Таким образом полученные нами данные ставят под сомнение рекомендации по наложению кортикального шва, в особенности на декапсулированную почку, так как это не повысит прочности шва и может выступать причиной геморрагических осложнений вследствие прорезывания швов. То есть, не повышая прочности шва, мы увеличиваем время его выполнения и частоту геморрагических осложнений.

Горизонтальный матрацный шов зарекомендовал себя с положительной стороны при закрытии раны не только почки, но и печени, и селезёнки [14]. Наши данные коррелируют с экспериментальными результатами изучения механической прочности паренхимы почек, полученными у свиней и крыс. Таким образом, данные модели можно использовать как гомологичные при проведении хронического опыта. При сопоставлении с результатами ряда исследований созданное напряжение в тканях при таком пределе прочности горизонтального матрацного шва превышает давление утечки крови на 20% [9, 10]. Мы считаем, что ограничительными причинами для выполнения швов Кузнецова-Пенского и Оррел является сложность их наложения, присутствие большого числа лигатур в ране и большой расход шовного

материала. Следовательно, оптимизация способа наложения горизонтального матрачного шва не только повысит прочность и, соответственно, снизит риск геморрагических осложнений (что следует из второй серии сравнительных механических испытаний), но и будет способствовать его более частому использованию.

Применение прокладок для повышения прочности хирургического шва при ушивании раны почки имеет достаточно давнюю историю [15, 16]. Наиболее часто для этих целей используются аутокани (паранефрий, фасция Gerot и брюшина) и синтетические материалы [16]. Недостатками первых являются их переменные физико-механические свойства и возможное недостаточное количество у конкретного пациента. Рядом исследователей рекомендуется использование гемостатических губок и сеток для укрепления линии почечного шва [16 – 18]. Нами получены отрицательные результаты применения подобного подхода с использованием гемостатической сетки Surgicel®, которая не повысила прочности горизонтального матрачного шва. Полученные данные мы можем объяснить тем, что авторы выше представленных публикаций использовали гемостатические материалы для усиления менее прочных вертикальных швов, что могло сопровождаться статистически значимым повышением предела прочности. Сетчатые плетёные проленовые протезы могут быть определённой альтернативой, и наши данные говорят о статистически достоверном увеличении предела прочности исследуемых швов при приме-

нении ленты из проленовой сетки Lintex® ($p < 0,05$). Однако нужно отметить мануальные сложности в позиционировании этого материала при наложении шва на почку и риски нарушения целостности структуры плетения сетки при моделировании её к соответствующей клинической ситуации. Видимо поэтому в ряде сообщений предлагается изготовление специальных имплантов для ушивания почечной раны [17, 19]. Мы полагаем, что наиболее удобным в мануальном позиционировании и моделировании, а также приоритетным со стороны механических характеристик является политетрафторэтилен, используемый для изготовления сосудистых протезов. Так, аортальная часть протеза достаточна для любых вариантов закрытия почечной раны и обеспечивает максимальную прочность однорядного шва практически без риска порезывания нитей ($p < 0,01$).

Заключение

Анализ преимуществ и недостатков вышеперечисленных способов окончательного гемостаза при резекции почки свидетельствует о целесообразности наложения шва на почечную паренхиму. Исследование механической прочности слоёв почечной паренхимы показало нецелесообразность выполнения кортикального шва; использование горизонтального матрачного шва достоверно повышает предел прочности по сравнению с вертикальным; максимальные механические прочностные характеристики были получены при применении прокладок из политетрафторэтилена.

Литература / References

1. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Dahm P, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TR, Ljungberg B, N'Dow J. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;62(6):1097-117. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.028>
2. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, Matloob R, Regis F, Fiori C, Porpiglia F, Di Trapani E, Zaccherio M, Serni S, Salonia A, Carini M, Simeone C, Montorsi F, Bertini R. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol*. 2015;67(4):683-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.027>
3. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, Fernández-Pello S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Klatte T, Kuusk T, Lam TB, Marconi L, Powles T, Tahbaz R, Volpe A, Bex A. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022 Mar 25:S0302-2838(22)01676-1. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>
4. Yu Y, Wang W, Xiong Z, Yang Z, Li J, Shen Y, Gu B. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy for Different Complexity Renal Cell Carcinoma Based on the R.E.N.A.L. Nephrometry Score. *Cancer Manag Res*. 2021;13:7455-7461. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S324457>

5. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007;178(1):41-6.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.038>
6. Коган М.И., Пасечник Д.Г., Гусев А.А., Евсеев С.В. Патоморфологические признаки развития и прогрессии хронической болезни почек у больных после радикальной нефрэктомии по поводу рака почки. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(2):189-192. Kogan M.I., Pasechnik D.G., Gusev A.A., Evseev S.V. Pathomorphological signs of development and progressing of chronic kidney disease in patients after radical nephrectomy for renal cancer. *Bashkortostan Medical Journal*. 2013;8(2):189-192. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 20170262. EDN: QZKARB
7. Aykan S, Temiz MZ, Ulus I, Yilmaz M, Gonultas S, Suzan S, Semercioz A, Muslumanoglu AY. The Use of Three Different Hemostatic Agents during Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Comparison of Surgical and Early Renal Functional Outcomes. *Eurasian J Med*. 2019;51(2):160-164.
<https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.18293>
8. Шкодкин С.В., Идашкин Ю.Б., Фиронов С.А., Фентисов В.В., Удовенко А.Н. Открытая резекция почки при почечно-клеточном раке. *Вестник урологии*. 2018;6(2):54-61. Shkodkin S.V., Idashkin Yu.B., Fironov S.A., Fentisov V.V., Udovenko A.N. Kidney open resection in renal cell carcinoma. *Urology Herald*. 2018;6(2):54-61. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-54-61>
9. Журавлев В.Н., Чиглинцев А.Ю., Чиглинцев К.А. Оценка прочности паренхимы почки при затягивании ручного хирургического шва. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;(1):120-124. Juravlev V.N., Chiglintsev A.Y., Chiglintsev K.A. Estimation of renal parenchyma durability during the tightening of the surgical suture. *Experimental and Clinical Urology*. 2016;(1):120-124. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 29899530. EDN: ZEHOTF
10. Touijer K, Guillonnet B. Advances in laparoscopic partial nephrectomy. *Curr Opin Urol*. 2004;14(4):235-7.
<https://doi.org/10.1097/01.mou.0000135079.98882.6d>
11. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med*. 2014;89(9):1245-51.
<https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000388>
12. Носов А.К., Лушина П.А., Петров С.Б. Лапароскопическая резекция почки без ишемии и без наложения гемостатического шва на зону резекции у пациентов с раком почки. *Урологические ведомости*. 2016;6(S):76-77. Nosov A.K., Lushina P.A., Petrov S.B. Laparoskopicheskaya rezekciya pochki bez ishemii i bez nalozheniya gemostaticheskogo shva na zonu rezekcii u pacientov s rakom pochki. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(S):76-77. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 26291166. EDN: WDIOOX
13. Попков В.М., Потапов Д.Ю., Понукалин А.Н. Возможности математического моделирования для сравнения гемостатических швов при резекции почки. *Новости хирургии*. 2015; 23(3):320-325. Popkov V.M., Potapov D.Y., Ponukalin A.N. The feasibility of mathematical modeling for hemostatic sutures comparison in a partial nephrectomy. *Surgery News*. 2015; 23(3):320-325. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.3.320>
14. Лукьянова Г.М., Цирдава Г.Ю. Резекция печени и селезенки с ручным гемостатическим швом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2005;10(2):205a-205. Lukoyanova G.M., Cirdava G.YU. Rezekciya pecheni i selezenki s ruchnym gemostaticheskim shvom. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2005;10(2):205a-205. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 9230752. EDN: HTZXPf
15. Попков В.М., Потапов Д.Ю., Понукалин А.Н. Способы гемостаза при резекции почки. *Новости хирургии*. 2012;20(2):85-95. Popkov V.M., Potapov D.Yu., Ponukalin A.N. Hemostasis methods at kidney resection. *Surgery News*. 2012;20(2):85-95. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 17772881. EDN: OYVALL
16. Сафронова Е.Ю., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Поляков В.А., Каприн А.Д. Способы осуществления гемостаза при выполнении резекции почки. *Исследования и практика в медицине*. 2016;3(1):58-65. Safronova E.U., Nushko K.M., Alekseev B.Y., Kalpinskiy A.S., Polyakov V.A., Kaprin A.D. Methods of performing of hemostasis during kidney resection. *Research and Practical Medicine Journal*. 2016;3(1):58-65. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-1-8>
17. Ramanathan R, Leveillee RJ. A review of methods for hemostasis and renorrhaphy after laparoscopic and robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. *Curr Urol Rep*. 2010;11(3):208-20.
<https://doi.org/10.1007/s11934-010-0107-7>
18. Zhang F, Gao S, Zhao Y, Wu B, Chen X. Comparison of Sutureless and Conventional Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Propensity Score-Matching Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:649356.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.649356>
19. Cheung DC, Wallis CJD, Possee S, Tajzler C, Anidjar M, Barrett K, Deklaj T, Drachenberg DE, Evans H, French C, Gotto G, Izard J, Jain U, Kawakami J, Kulkarni GS, Lee J, McCracken J, McGregor T, Richard PO, Rowe NE, Sabbagh R, St Martin B, Tatzel S, Touma N, Widmer H, Wiesenthal J, Yang B, Zorn KC, Kapoor A, Finelli A, Satkunasivam R; Canadian Update on Surgical Procedures (CUSP) Urology Group. Canadian Update on Surgical Procedures (CUSP) Urology Group consensus for intraoperative hemostasis during minimally invasive partial nephrectomy. *Can Urol Assoc J*. 2020;14(9):E387-E393.
<https://doi.org/10.5489/cuaj.6579>

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

Юрий Борисович Идашкин — врач-уролог урологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»
г. Белгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-2318-9494>

e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Мохаммедейн Захран Абед Альфаттах Зубаиди — аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4048-3986>

e-mail: zubaydi@mail.ru

Анатолий Дмитриевич Кравец — кандидат медицинских наук; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21 г. Уфы»
г. Уфа, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9813-9523>

e-mail: kranatolius@mail.ru

Абдуллои Файзали Хусейнзода — аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-9869-7376>

e-mail: huseinzoda.abdullo@mail.ru

Жехад Кхалил Аскари — аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0686-9693>

e-mail: dr_askari@mail.ru

Евгений Геннадьевич Пономарев — ординатор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0811-681X>

e-mail: dr.ponomarev95@mail.ru

Владислав Юрьевич Нечипоренко — ординатор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5726-5945>

e-mail: nechiporenko@bsu.edu.ru

Кирилл Сергеевич Шкодкин — ординатор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4270-165X>

e-mail: kirill_shkodkin@mail.ru

Information about the authors

Sergey V. Shkodkin — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent); Prof., Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University; Urologist, St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital
Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2495-5760>

e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Yury B. Idashkin — M.D.; Urologist, St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital
Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2318-9494>

e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Mohammedain Z. A. A. Zubaydi — M.D.; Postgraduate student, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4048-3986>

e-mail: zubaydi@mail.ru

Anatoly D. Kravets — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Urology Division, Ufa City Clinical Hospital No.21
Ufa, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9813-9523>

e-mail: kranatolius@mail.ru

Abdulloi F. Huseynzoda — M.D.; Postgraduate student, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9869-7376>

e-mail: huseinzoda.abdullo@mail.ru

Jehad K. Askari — M.D.; Postgraduate student, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-0686-9693>

e-mail: dr_askari@mail.ru

Evgeniy G. Ponomarev — Resident, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0811-681X>

e-mail: dr.ponomarev95@mail.ru

Vladislav Y. Nechiporenko — Resident, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5726-5945>

e-mail: nechiporenko@bsu.edu.ru

Kirill S. Shkodkin — Resident, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4270-165X>

e-mail: kirill_shkodkin@mail.ru



Уретеропластика с использованием слизистой ротовой полости: обновлённая версия обзора литературы – 2022

© Магомед И. Катибов^{1, 2}, Андрей Б. Богданов^{3, 4}, Зяка А. Довлатов⁴

¹ ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница»
367018, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Лаптиева, д. 89

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России
367012, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

³ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»
125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Аннотация

Введение. Обзор посвящён анализу мирового опыта использования слизистой оболочки ротовой полости при пластике мочеточника по поводу его стриктур доброкачественной этиологии.

Цель исследования. Изучение особенностей использования слизистой ротовой полости при реконструкции мочеточника на основе обзора мировой литературы.

Материалы и методы. Обзор проведён по базам данных PubMed, EMBASE и Российского индекса научного цитирования. На первом этапе было найдено 1013 источников, из них для включения в обзор отобрано 38 статей. Из них в 13 исследованиях применяли открытый доступ, 15 — роботический, 6 — лапароскопический, 3 — лапароскопический и роботический, 1 — открытый и лапароскопический. В 29 исследованиях был использован буккальный графт, в 9 — лингвальный.

Результаты. В общей сложности уретеропластика с использованием слизистой рта выполнена 308 раз у 306 пациентов: открытая техника — 64 раза, роботическая — 145, лапароскопическая — 99. Буккальный графт использован в 67,9% (209/308) случаев, лингвальный — 32,1% (99/308). Послеоперационные осложнения отмечены в 15,9% (49/308) наблюдений: 12,2% — при открытой технике, 10,4% — при роботической, 20,2% — при лапароскопической. При сроках наблюдения от 1 до 85 месяцев (в среднем — 15,3 месяца) успех лечения достигнут в 92,5% (285/308) случаев: 93,8% — при открытой технике, 88,2% — при роботической, 98,0% — при лапароскопической.

Заключение. Использование слизистой оболочки ротовой полости при пластике мочеточника по поводу его стриктуры доброкачественной этиологии позволяет добиться высоких показателей эффективности и безопасности. Результаты уретеропластики не зависят от выбора хирургического доступа, типа графта и техники пересадки графта.

Ключевые слова: стриктура мочеточника; уретеропластика; буккальный графт; лингвальный графт; графт слизистой рта

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** М.И. Катибов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; А.Б. Богданов — обзор публикаций, написание текста рукописи, научное редактирование; З.А. Довлатов — анализ данных, критический обзор, программная поддержка. ✉ **Корреспондирующий автор:** Магомед Исламбекович Катибов; e-mail: mikatibov@mail.ru **Поступила в редакцию:** 12.07.2022. **Принята к публикации:** 13.09.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Катибов М.И., Богданов А.Б., Довлатов З.А. Уретеропластика с использованием слизистой ротовой полости: обновлённая версия обзора литературы – 2022. *Вестник урологии*. 2022;10(3):84-97. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-84-97.

Ureteroplasty using oral mucosa graft: a literature review. Update in 2022

© Magomed I. Katibov^{1, 2}, Andrey B. Bogdanov^{3, 4}, Zyaka A. Dovlatov⁴

¹ Makhachkala City Clinical Hospital

89 Laptiyeva St., Makhachkala, 367018, Russian Federation

² Dagestan State Medical University

1 Lenin Sq., Makhachkala, 367012, Russian Federation

³ Botkin City Clinical Hospital — the Healthcare Department of Moscow

5 2nd Botkin Ave, Moscow, 125284, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russian Federation

Abstract

Introduction. The review is aimed at analyzing the worldwide experience in the use of the oral mucosa in ureteroplasty due to benign ureteral strictures.

Objective. To study the features of the use of the oral mucosa in ureteral reconstruction based on a review of the worldwide literature.

Materials and methods. The review was conducted using the PubMed, EMBASE, and the Russian Science Citation Index database. In the first stage, 1013 sources were found, of which 38 articles were selected for inclusion in the review. Of these, 13 studies used an open approach, 15 — robotic, 6 — laparoscopic, 3 — laparoscopic and robotic, 1 — open and laparoscopic. A buccal graft was used in 29 studies and a lingual graft was used in 9 studies.

Results. In total, oral mucosal ureteroplasty was performed 308 times in 306 patients: open technique — 64 times, robotic — 145 times, laparoscopic — 99 times. A buccal graft was used in 67.9% (209/308) of the cases, a lingual graft was used in 32.1% (99/308). Postoperative complications were observed in 15.9% (49/308) of the cases: 12.2% after the open technique, 10.4% after the robotic technique and 20.2% after the laparoscopic technique. With a postoperative follow-up period of 1 to 85 months (average 15.3 months), treatment success was achieved in 92.5% (285/308) of the cases: 93.8% for open technique, 88.2% for robotic, 98.0% for laparoscopic.

Conclusion. The use of the oral mucosa for ureteroplasty due to benign ureteral stricture allows high rates of efficiency and safety. The results of ureteroplasty do not depend on the choice of surgical approach, type of graft and graft transplantation technique.

Keywords: ureteral stricture; ureteroplasty; buccal graft; lingual graft; oral mucosal graft

Financing. The study was not sponsored. **Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Authors' contribution:** M.I. Katibov — study concept, study design development, literature review, data analysis, drafting the manuscript, statistical data processing; A.B. Bogdanov — literature review, scientific editing, drafting the manuscript; Z.A. Dovlatov — data analysis, critical review, software support. ✉ **Corresponding author:** Magomed Islambegovich Katibov; e-mail: mikatibov@mail.ru **Received:** 07/12/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Katibov M.I., Bogdanov A.B., Dovlatov Z.A. Ureteroplasty using oral mucosa graft: a literature review. Update in 2022. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):84-97. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-84-97.

Введение

Стриктуры или облитерации мочеточника могут развиваться в результате множества причин: травмы, ишемии, облучения, инфекционно-воспалительного процесса или ятрогении (эндоскопические и другие оперативные вмешательства). Частота встречаемости стриктур мочеточника варьируется в зависимости от этиологического фактора: 1% — после уретероскопии, 2 – 3% — после лучевой терапии, 5 – 24% — после обструкции мочеточника камнем более 2 месяцев [1].

Если стриктуры дистального отдела мочеточника обычно корригируют путём реконструкции с использованием различных методик реимплантации мочеточника в мочевой пузырь, то стриктуры средней или проксимальной частей мочеточника

реконструировать намного сложнее. Современные подходы к лечению стриктур средней и проксимальной частей мочеточника включают как временные меры паллиативного характера, так и радикальные методы, направленные на долгосрочное решение данной проблемы. К временным мерам относятся стентирование или нефростомия с последующей эндоскопической операцией (дилатация или уретеротомия). Стентирование мочеточника и нефростомия требуют постоянного наблюдения и повторных процедур, плохо переносятся пациентами (раздражение стентом и т.д.) и существенно влияют на качество жизни, а эндоскопические процедуры могут привести к усугублению фиброзного процесса в зоне стриктуры и обеспечивают лишь кратковременный эффект [2, 3]. Варианты

долгосрочной реконструкции, такие как интерпозиция подвздошной кишки или отведение мочи путём уретерокутанеостомии, сопряжены с развитием метаболических нарушений и других побочных эффектов, поэтому не могут быть использованы у всех пациентов [4]. Аутотрансплантацию почки рассматривают в случаях неэффективности других подходов и важности сохранения функции почки, а крайней мерой, когда другие варианты не подходят, служит нефрэктомия [5].

В этой связи альтернативным и перспективным методом лечения стриктур мочеточника выступает уретропластика с использованием трансплантата слизистой оболочки ротовой полости (главным образом слизистой щеки). При стриктуре мочеточника впервые слизистая щеки была применена в эксперименте у обезьян в 1984 году [6], а первый опыт клинического использования данной методики отмечен в 1999 году [7]. Несмотря на достаточно хорошие показатели эффективности и безопасности, за почти 25-летнюю клиническую историю использования слизистой оболочки ротовой полости при пластике мочеточника мировая литература насчитывает небольшое количество работ в этой области [5, 8 – 12].

Таким образом, с учётом вышеизложенных данных **целью исследования** служило изучение особенностей использования слизистой ротовой полости при реконструкции мочеточника на основе обзора мировой литературы. Предыдущие наши два обзора литературы были выполнены в 2018 и 2020 годах [13, 14]. С учётом появления новых работ по данной тематике за последние два года решено обновить обзор литературы. Кроме того, прежние обзоры были посвящены буккальной уретеропластике, а настоящий обзор литературы включает работы с использованием всех вариантов слизистой оболочки полости рта (слизистой щеки и языка).

Алгоритм литературного поиска

Поиск литературных источников проводили по базам данных PubMed, EMBASE и Российского индекса научного цитирования. Поиск в базах данных проведен по следующим ключевым словам на английском языке и их аналогам на русском языке: «ureter», «ureteral stricture», «ureteroplasty»,

«ureteral reconstruction», «buccal mucosa», «lingual mucosa», «oral mucosa», «graft», «tissue transfer».

Критериями включения служили следующие: 1) уретеропластика у взрослых или детей с использованием любого варианта слизистой оболочки полости рта по поводу первичной или рецидивной стриктуры мочеточника доброкачественной этиологии; 2) публикация работы в рецензируемом журнале (полный текст или абстракт статьи).

Критериями исключения были следующие: 1) исследование на животных; 2) трансплантация (в том числе аутотрансплантация) почки; 3) этиология стриктуры мочеточника, вторичная по отношению к злокачественным новообразованиям; 4) уретеропластика без использования трансплантата слизистой оболочки полости рта; 5) тезисы конференций; 6) патенты об изобретении; 7) дублирующие публикации; 8) обзорные работы; 9) работы с описанием техники операции без представления результатов хирургического лечения; 10) редакционные комментарии, ответы и письма.

Сбор данных произведён по следующим пунктам: хирургический доступ (открытый, роботический или лапароскопический), количество пациентов, тип графта слизистой полости рта и техника его фиксации к стенке мочеточника, локализация и длина стриктуры мочеточника, зарегистрированные осложнения по классификации Clavien-Dindo, продолжительность послеоперационного наблюдения и успех оперативного лечения в виде восстановления нормальной проходимости мочеточника.

Научные статьи, опубликованные в разных журналах, но посвящённые анализу одного и того же исследования с идентичными данными или нарастающими данными по мере набора новых пациентов, рассмотрены как одно оригинальное исследование. При этом в таблицу включено последнее по срокам издания исследование с наибольшим числом пациентов. В ряде работ имел место анализ результатов двух различных хирургических доступов (открытого и лапароскопического, роботического и лапароскопического). Если по каждому хирургическому доступу были представлены полные дан-

ные по всем изучаемым пунктам, такие исследования включали в две таблицы с указанием отдельных данных по соответствующему хирургическому доступу. Если невозможно было разделение всех данных по каждому рассматриваемому хирургическому доступу, такие исследования включали в одну таблицу по большему числу операций из двух использованных доступов с указанием частоты применения каждого доступа.

Поиск в указанных базах данных выявил 1013 статей. Первоначальная проверка заголовка и аннотации привела к исключению из них по различным критериям 933

исследований. После этого из оставшихся 80 работ с учётом критериев включения и исключения в окончательный обзор было отобрано 38 статей, посвящённых результатам уретеропластики с использованием графта слизистой рта, которые были опубликованы в период с 1999 по 2022 годы. При уретеропластике в 13 исследованиях применяли открытый доступ, 15 — роботический, 6 — лапароскопический, 3 — лапароскопический и роботический, 1 — открытый и лапароскопический. При этом в 29 исследованиях был использован буккальный графт, в 9 — лингвальный (рис. 1).

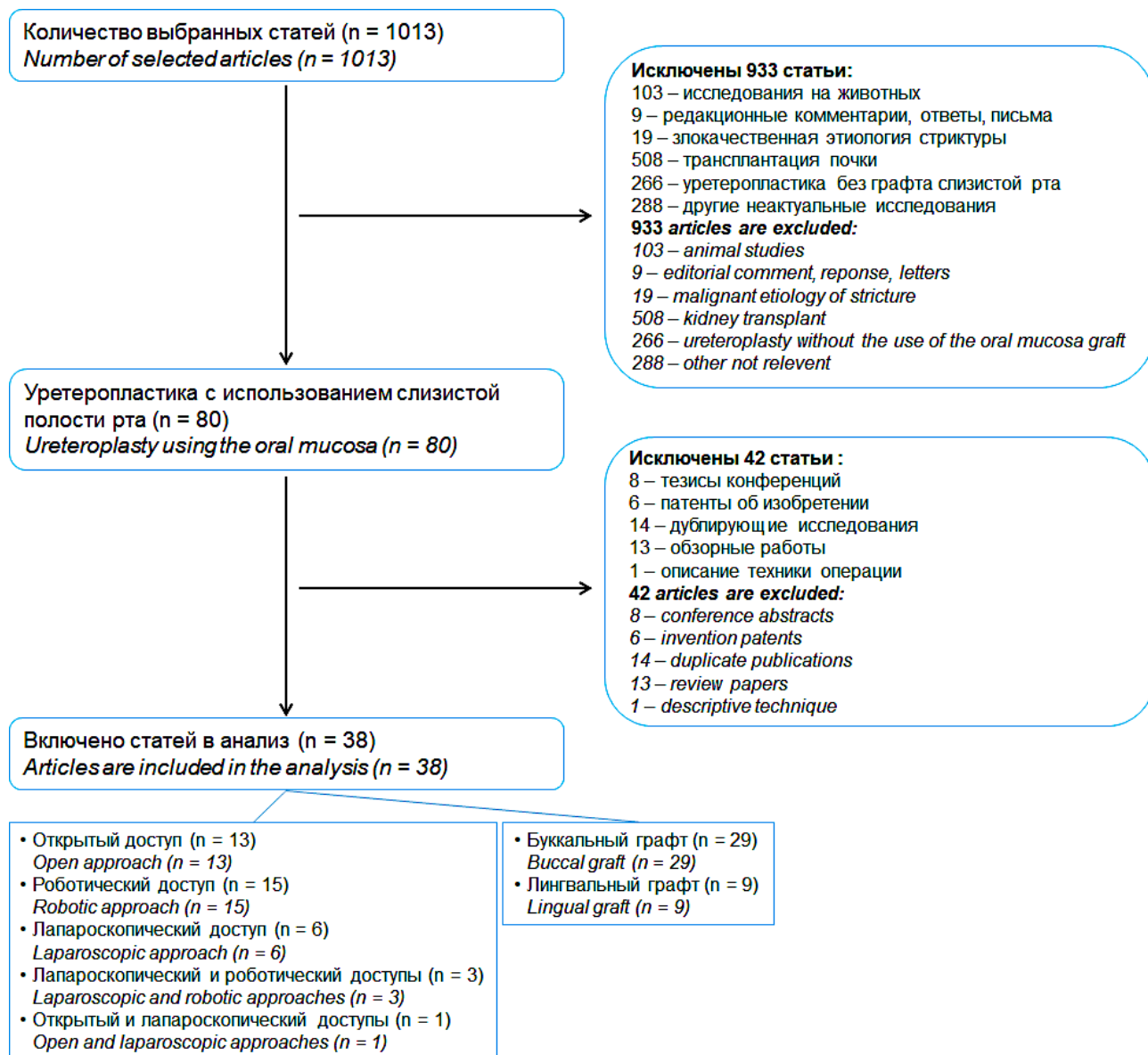


Рисунок 1. Алгоритм выбора статей для несистематического обзора
Figure 1. Selection algorithm for non-systematic review

Анализ и обсуждение

Общие клинико-статистические результаты. Суммарно было выполнено 308 уретеропластик с использованием графта слизистой рта у 306 пациентов (у двух пациентов операция проведена с каждой стороны). Среди них открытая техника была применена в 64 (20,8%) случаях, роботическая — в 145 (47,1%), лапароскопическая — в 99 (32,1%).

Данные о возрасте были указаны у 291 из 306 пациентов (95,1%). Средний возраст пациентов составил 46,6 лет при диапазоне значений от 9 до 90 лет. При этом только одно исследование представляло собой работу педиатрического характера и включало трех детей в возрасте от 9 до 16 лет, а все остальные исследования у взрослых включали в общей сложности 2 детей в возрасте 15 лет.

Половая принадлежность пациентов была отмечена у 191 из 306 пациентов (62,4%). Среди них доля мужчин составила 62,3% (119/191), женщин — 37,7% (72/191).

Сведения о протяжённости стриктуры мочеочечника были представлены по 300 из 308 случаев проведения оперативного вмешательства (97,4%). Исходя из этих данных, среднее значение длины стриктуры по всей серии исследований составило 4,5 см при размахе показателей от 1 до 15 см.

Данные о локализации стриктуры мочеочечника были приведены в 305 из 308 операций (99,0%). Наиболее часто стриктура была расположена в проксимальном отделе мочеочечника — в 62,0% (189/305) случаев. В других зонах стриктура встре-

чалась со следующей частотой: лоханочно-мочеочечниковый сегмент — 13,1% (40/305), средний отдел мочеочечника — 10,8% (33/305), дистальный отдел мочеочечника — 5,6% (17/305), сочетание лоханочно-мочеочечникового сегмента и проксимального отдела мочеочечника — 3,9% (12/305), сочетание проксимального и среднего отделов мочеочечника — 3,0% (9/305), сочетание среднего и дистального отделов мочеочечника — 1,0% (3/305), сочетание проксимального и дистального отделов мочеочечника — 0,3% (1/305), пануретеральная стриктура — 0,3% (1/305).

Сторона поражения была отмечена в 159 из 308 случаев (51,6%), из которых 38,4% (61/159) составила правая сторона и 61,6% (98/159) — левая.

Этиологический фактор был указан для 235 из 308 стриктур мочеочечника (76,3%). Большинство причин развития стриктуры имело ятрогенный характер — 47,7% (112/235). Однако точная детализация ятрогенных причин не представлялась возможной, так как в ряде исследований ятрогенная этиология была представлена общим термином без градации на все причинные категории. Среди наиболее частых ятрогенных факторов были отмечены уретероскопия с проведением контактных методов дробления камней (главным образом с использованием лазерной энергии), уретеролитоэкстракция, открытые и лапароскопические вмешательства на верхних мочевых путях, различные абдоминальные и гинекологические операции. Другие варианты этиологии стриктуры

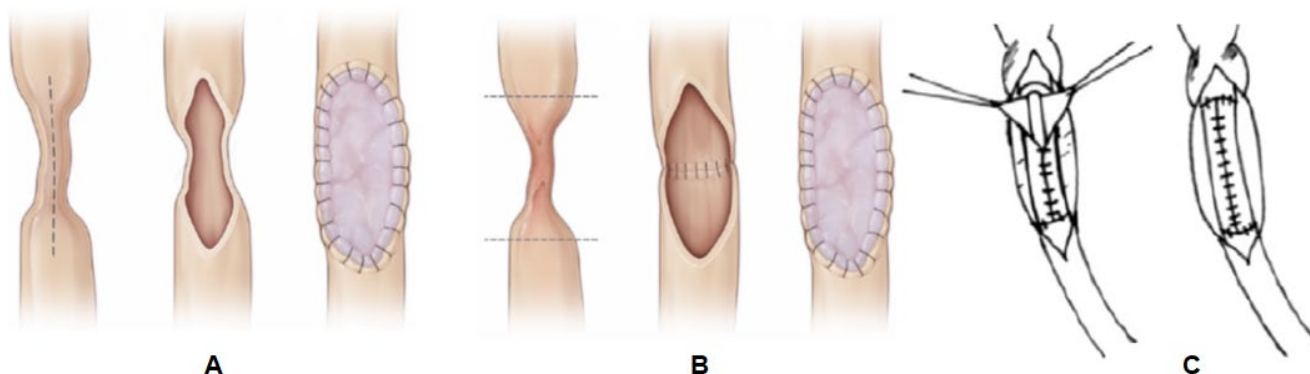


Рисунок 2. Техники пересадки графта слизистой рта: А — onlay; В — аугментирующая; С — тубуляризирующая (А, В — заимствованы у Z. Lee et al. [15]; С — A.A. Badawy et al. [16])

Figure 2. Oral mucosal graft transplantation techniques: A — onlay; B — augmenting; C — tubularizing (A, B — adapted from Z. Lee et al. [15]; C — adapted from A.A. Badawy et al. [16])

мочеточника в данной серии работ были представлены со следующей частотой: длительное нахождение камня в мочеточнике — 21,3% (50/235), врождённый стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента — 15,3% (36/235), туберкулёз — 4,9% (11/235), идиопатическая — 4,9% (11/235), лучевая терапия — 3,0% (7/235), воспаление — 1,3% (3/235), травма — 0,9% (2/235), шистосомоз, эндометриоз и амилоидоз — 0,4% (1/235).

При выполнении уретеропластики в 67,9% (209/308) случаев был использован буккальный графт, в 32,1% (99/308) — лингвальный графт. Всего было применено 3 техники фиксации графта слизистой ротовой полости к стенке мочеточника: onlay, аугментирующая и тубуляризирующая техники (рис. 2). Чаще всего была использована методика onlay — в 71,8% (221/308) случаев, а аугментирующая и тубуляризирующая методики применялись в 21,8% (67/308) и 6,5% (20/308) случаев соответственно.

Различные осложнения в соответствии с классификацией Clavien-Dindo возникли в 15,9% (49/308) случаев. При этом главным образом встречались лёгкие осложнения (I – II степени), а тяжёлые осложнения ($\geq$ III степени) были отмечены лишь в 3,6% (11/308) наблюдений.

Сроки послеоперационного наблюдения варьировались от 1 до 85 месяцев, а средний период составил 15,3 месяца. При данных сроках наблюдения показатели успеха лечения в виде восстановления нормальной проходимости мочеточника колебались от 0 до 100%. Следует отметить, что крайние показатели исхода лечения в виде 0 и 100% в основном были обусловлены тем, что достаточно большое количество работ (14 исследований) представляло собой описание одного клинического случая. Общая эффективность оперативного лечения по всем исследованиям составила 92,5% (285/308). Следовательно, рецидив стриктуры мочеточника был зафиксирован в 7,5% (23/308) наблюдений.

Результаты открытой уретеропластики с использованием слизистой рта. Открытая техника уретеропластики с использованием графта слизистой рта была применена в общей сложности 64 раза у 62 пациентов из 14 исследований (табл. 1). При открытом доступе во всех случаях был использован буккальный графт. Средняя длина стрик-

туры мочеточника при открытой операции составила 5,9 см при интервале всех значений от 2,5 до 15 см. Частота послеоперационных осложнений при открытой технике, по данным 13 исследований, в которых были представлены только результаты открытого доступа, составила 12,2% (6/49). Из них только 1 (2,0%) осложнение было отнесено к категории $\geq$ III степени. Расчёт частоты осложнений по открытым операциям произведён без учёта осложнений в одной из работ данной серии, в которой, кроме открытого доступа, применяли лапароскопический подход, а разделение данных по осложнениям в зависимости от хирургических доступов не производили [17]. Сроки послеоперационного наблюдения при открытой технике варьировались в промежутке от 1 до 85 месяцев, а в среднем составила 20,8 месяцев. Успех лечения при этом был достигнут в 93,8% (60/64) случаев. Наступление рецидивов стриктуры мочеточника отмечено в сроки от 6 до 39 месяцев после оперативного вмешательства.

Результаты роботической уретеропластики с использованием слизистой рта. Роботический доступ стал самым частым вариантом при выполнении уретеропластики с использованием графта слизистой рта и был применён в 145 наблюдениях, из которых в 124 (85,5%) случаях был использован буккальный графт и в 21 (14,5%) — лингвальный (табл. 2). Роботическая техника была применена при средней длине стриктуры мочеточника 3,8 см (диапазон 1,0–8,0 см), что несколько меньше показателей при открытой технике. Определение частоты осложнений после роботической методики было возможно по 144 наблюдениям, среди которых осложнение любого характера имело место в 15 (10,4%) случаях, а осложнение $\geq$ III степени — в 7 (4,9%) случаях. Данные показатели осложнений существенно не отличаются от вышеуказанных показателей при открытой технике. При роботических вмешательствах сроки послеоперационного наблюдения составляли от 1 до 44 месяцев при среднем значении 12,9 месяцев. Успех лечения по роботическим операциям был оценён у 144 пациентов, а данные по одному пациенту с роботической операцией вошли в общие результаты исследования, включавшего кроме роботического доступа ещё и ла-

Таблица 1. Открытая уретеропластика с использованием слизистой ротовой полости
Table 1. Open ureteroplasty using oral mucosa graft

Исследование <i>Study</i>	n	Тип графта; Техника пересадки графта <i>Graft type; Graft transplant technique</i>	Локализация стриктуры <i>Stricture location</i>	Средняя длина (диапазон) стриктуры, см <i>Average (range) length of stricture, cm</i>	Осложнения <i>Complications</i>	Срок наблюдения, мес. <i>Follow-up, mo.</i>	Успех лечения <i>Surgical success</i>
Naude, 1999 [7]	6	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay (n=5) Тубуляризирующая <i>Tubularized</i> (n=1)	ЛМС <i>UPJ</i> (n=1) ПМ <i>PU</i> (n=2) СМ <i>MU</i> (n=4)	НС <i>NR</i>	0	3–72	6/6 (100%)
Shah et al., 2003 [18]	5	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay	ПМ <i>PU</i> (n=3) СМ <i>MU</i> (n=1) Пануретеральная <i>Panureteric</i> (n=1)	8,6 (5,5–15,0)	0	12	5/5 (100%)
Kroepfl et al., 2010 [19]	6 (7 оп.) 6 (7 op.)	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay	ПМ <i>PU</i> (n=2) СМ <i>MU</i> (n=2) СМ + ДМ <i>MU + DU</i> (n=3)	6,9 (3,0–11,0)	0	10–85	5/7 (71,4%)
Badawy et al., 2010 [16]	5	Буккальный <i>Buccal</i> ; Тубуляризирующая <i>Tubularized</i>	ПМ <i>PU</i> (n=3) СМ <i>MU</i> (n=2)	4,4 (3,5–5,0)	2/5 (40%): <i>Clavien-Dindo I:</i> Лихорадка <i>Fever</i> (n=1) <i>Clavien-Dindo II:</i> Киш. непроходимость <i>Ileus</i> (n=1)	14–39	5/5 (100%)
Agrawal et al., 2010 [20]	1	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay	ПМ <i>PU</i>	7	0	3	1/1 (100%)
Sadhu et al., 2011 [21]	1	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay	ПМ <i>PU</i>	8	0	6	1/1 (100%)
Pandey et al., 2014 [22]	3	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay	ПМ <i>PU</i>	5,7 (4,0–5,7)	0	26–50	3/3 (100%)
Трапезникова и соавт., 2014 [23] Trapeznikova et al., 2014 [23]	8 (9 оп.) 8 (9 op.)	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay	ПМ <i>PU</i> (n=1) СМ <i>MU</i> (n=4) ДМ <i>DU</i> (n=4)	5,1 (3,5–7,0)	0	3–72	8/9 (88,9%)
Tsaturyan et al., 2016 [24]	5	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay	ПМ <i>PU</i>	4,2 (2,5–5,0)	3/5 (60%): <i>Clavien-Dindo I:</i> Лихорадка <i>Fever</i> (n=1) <i>Clavien-Dindo II:</i> Запор <i>Constipation</i> (n=2)	26–52	5/5 (100%)
Sabale et al., 2016 [25]	1	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay	ПМ <i>PU</i>	3	0	8	1/1 (100%)
Fahmy et al., 2017 [26]	1	Буккальный <i>Buccal</i> ; Тубуляризирующая <i>Tubularized</i>	ПМ <i>PU</i>	6	0	9	1/1 (100%)
Hefermehl et al., 2020 [27]	4	Буккальный <i>Buccal</i> ; Onlay	ПМ <i>PU</i>	4,0 (3,0–5,0)	0	12–14	4/4 (100%)
Date et al., 2021 [28]	1	Буккальный <i>Buccal</i> ; Аугментирующая <i>Augmented</i> + уретерокаликостомия <i>ureterocalicostomy</i>	ПМ <i>PU</i>	8,0	1/1 (100%): <i>Clavien-Dindo IIIa:</i> Подтекание мочи <i>Urinary leak</i>	12	0/1 (0%)

Таблица 1 (продолжение). Открытая уретеропластика с использованием слизистой ротовой полости**Table 1 (continue).** Open ureteroplasty using oral mucosa graft

Исследование <i>Study</i>	n	Тип графта; Техника пересадки графта <i>Graft type; Graft transplant technique</i>	Локализация стриктуры <i>Stricture location</i>	Средняя длина (диапазон) стриктуры, см <i>Average (range) length of stricture, cm</i>	Осложнения <i>Complications</i>	Срок наблюдения, мес. <i>Follow-up, mo.</i>	Успех лечения <i>Surgical success</i>
Волков и соавт., 2022 [17]	25 (15 — O, Buccal; 10 — L)	Буккальный <i>Oncol;</i> Onlay (n=12)	ПМ + ЛМС <i>PU + UPJ</i> (n=8)	5,2 (3,0–9,0)	10/25 (40%): Clavien-Dindo I: Выделение мочи по дренажу <i>Urine admixtures in derange discharge</i> (n=3) Clavien-Dindo II: Пилонефрит <i>Pyelonephritis</i> (n=2) Анемия <i>Anemia</i> (n=1) Обострение панкреатита <i>Pancreatitis exacerbation</i> (n=1) Псевдо-мембранозный колит <i>Pseudomembranous colitis</i> (n=1) Clavien-Dindo IIIa: Миграция стента <i>Stent migration</i> (n=1) Clavien-Dindo IIIb: Грыжи брюшной стенки <i>Abdominal wall hernia</i> (n=1)	14,7 (1,0–57,0)	24/25 (96,0%)
Volkov et al., 2022 [17]	10	Тубуляризирующая <i>Tubularized</i> (n=13)	СМ <i>MU</i> (n=2) ДМ <i>DU</i> (n=10)				

Примечание. n — количество случаев; O — открытая; L — лапароскопическая; ЛМС — лоханочно-мочеточниковый сегмент; ПМ — проксимальный отдел мочеточника; СМ — средний отдел мочеточника; ДС — дистальный отдел мочеточника; НС — не сообщалось

Note. n — number of cases; O — open; L — laparoscopic; UPJ — ureteropelvic junction; PU — proximal ureter; MU — middle ureter; DU — distal ureter; NR — not reported

пароскопический [29]. Успех лечения при применении роботической техники составил 88,2% (127/144). Полученный результат сопоставим с показателем успеха лечения при открытой методике. Рестеноз мочеточника после роботической уретеропластики был диагностирован в сроки от 6 недель до 12 месяцев.

Результаты лапароскопической уретеропластики с использованием слизистой рта. Лапароскопический подход при уретеропластике с использованием графта слизистой полости рта был применён у 99 пациентов. Практически все случаи его использования пришлись на последние 3 года: с 2020 по 2022 годы было опубликовано 9 из 10 исследований, включавших лапароскопический метод (табл. 3). Отличительной особенностью применения лапароскопического доступа можно признать превалирование использования лингвального графта, который стал пластическим

материалом у 78,8% (78/99) пациентов из лапароскопической серии исследований, тогда как буккальный графт был использован только в 21,2% (21/99) наблюдений. Лапароскопическая техника была применена при средней длине стриктуры мочеточника 3,6 см (диапазоне 2,0 – 9,0 см), что оказалось сопоставимо с показателями при роботическом доступе. Так как в нескольких исследованиях результаты лапароскопического доступа были представлены совместно с другим применявшимся в данном исследовании подходом (открытым или роботическим) без их разделения по методам операции, определение ряда показателей было возможно на основе учёта данных только части, а не всех пациентов, подвергшихся лапароскопическому вмешательству. Различного рода осложнения после лапароскопической техники были установлены в 20,2% (18/89) случаях, что оказалось существенно выше аналогичных показателей

Таблица 2. Роботическая уретеропластика с использованием слизистой ротовой полости
Table 2. Robotic ureteroplasty using oral mucosa graft

Исследование <i>Study</i>	n	Тип графта; Техника пересадки graft type; Graft transplant technique	Локализация стриктуры Stricture location	Средняя длина (диапазон) стриктуры, см Average (range) length of stricture, cm	Осложнения <i>Complications</i>	Срок наблюдения, мес. Follow-up, mo.	Успех лечения Surgical success
Zhao et al., 2015 [30]	4	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i>	ЛМС <i>UPJ</i> (n=1) ПМ <i>PU</i> (n=2) ПМ + ДМ <i>PU + DU</i> (n=1)	3,9 (1,5–6,0)	0	10,7–18,6	4/4 (100%)
Marien et al., 2015 [31]	2	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i>	ПМ <i>PU</i>	2,3 (1,5–3,0)	0	3,5–4,0	2/2 (100%)
Arora et al., 2017 [32]	1	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i>	ПМ <i>PU</i>	6,0	0	6	1/1 (100%)
Ahn et al., 2017 [33]	3	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i>	ЛМС <i>UPJ</i>	4,3 (2,5–6,0)	1/3 (33,3%): Clavien-Dindo I: Кишечная непроходимость <i>Ileus</i>	13,7 (5,0–26,0)	3/3 (100%)
Zampini et al., 2017 [34]	2	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i>	ЛМС <i>UPJ</i>	3,5–4,0	0	17–35 недель <i>weeks</i>	1/2 (50%)
Lee Z et al., 2017 [35]	12	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i> (n=10) Аугментирующая <i>Augmented</i> (n=2)	ЛМС <i>UPJ</i> (n=4) ПМ <i>PU</i> (n=4) СМ <i>MU</i> (n=4)	3,2 (2,0–5,0)	2/12 (16,7%): Clavien-Dindo II: Раневая инфекция, эпидидимит <i>Wound</i> <i>infection, epididymitis</i> (n=1) Clavien-Dindo IVa: Реинтубация <i>Reintubation</i> (n=1)	4–30	10/12 (83,3%)
Zhao et al., 2018 [36]	19	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i> (n=15) Аугментирующая <i>Augmented</i> (n=4)	ЛМС <i>UPJ</i> (n=5) ПМ <i>PU</i> (n=9) СМ <i>MU</i> (n=5)	4,0 (2,0–8,0)	4/19 (21,1%): Clavien-Dindo I-II: Компартмент-синдром <i>Compartment syndrome</i> (n=1) Раневая инфекция, эпидидимит <i>Wound</i> <i>infection, epididymitis</i> (n=1) Clavien-Dindo IIIb: Троакарная грыжа <i>Camera-port hernia</i> (n=1) Clavien-Dindo IVa: Реинтубация <i>Reintubation</i> (n=1)	13–44	17/19 (89,5%)
Beysens et al., 2018 [37]	1	Лингвальный <i>Lingual</i> ; <i>Onlay</i>	ПМ <i>PU</i>	2,0	0	3	1/1 (100%)
Billah et al., 2020 [38]	1	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i>	НС <i>NR</i>	6,0	0	НС <i>NR</i>	1/1 (100%)
Lee M et al., 2020 [39]	10	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i>	ЛМС <i>UPJ</i>	1,0–3,0	НС <i>NR</i>	20,3 (9,3–25,3)	8/10 (80%)
Гулиев и соавт., 2021 [40] <i>Guliev et al., 2021</i> [40]	1	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i>	ЛМС <i>UPJ</i>	3,0	0	4 недели <i>4 weeks</i>	1/1 (100%)
Asghar et al., 2021 [41]	1	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i>	НС <i>NR</i>	НС <i>NR</i>	0	НС <i>NR</i>	1/1 (100%)

Таблица 2 (продолжение). Роботическая уретеропластика с использованием слизистой ротовой полости**Table 2 (continue).** Robotic ureteroplasty using oral mucosa graft

Исследование <i>Study</i>	n	Тип графта; Техника пересадки графта <i>Graft type; Graft transplant technique</i>	Локализация стриктуры <i>Stricture location</i>	Средняя длина (диапазон) стриктуры, см <i>Average (range) length of stricture, cm</i>	Осложнения <i>Complications</i>	Срок наблюдения, мес. <i>Follow-up, mo.</i>	Успех лечения <i>Surgical success</i>
Lee M et al., 2021 [42]	14	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i> (n=8) Аугментирующая <i>Augmented</i> (n=6)	ПМ <i>PU</i> (n=12) ПМ + СМ <i>PU + MU</i> (n=2)	5,0 (4,0–5,0)	1/14 (7,1%): Clavien-Dindo IIIa: Компартмент-синдром <i>Compartment syndrome</i>	24 (14,0– 39,0)	13/14 (92,9%)
Cheng et al., 2021 [43]	5	Лингвальный <i>Lingual</i> ; <i>Onlay</i> Аугментирующая <i>Augmented</i> (частота применения техник не известна <i>the frequency of the technique is unknown</i>)	ПМ <i>PU</i> , ЛМС + ПМ <i>UPJ + PU</i> (частота не известна <i>the frequency is unknown</i>)	4,0 (3,0–6,0)	2/5 (40%)	8,0±2,1	4/5 (80,0%)
Lee Z et al., 2021 [15]	54	Буккальный <i>Buccal</i> ; <i>Onlay</i> (n=43) Аугментирующая <i>Augmented</i> (n=11)	ПМ <i>PU</i> (n=39) СМ <i>MU</i> (n=8) ПМ + СМ <i>PU + MU</i> (n=7)	3,0 (1,0–8,0)	3/54 (5,6%): Clavien-Dindo IIIa: Компартмент-синдром <i>Compartment syndrome</i> (n=1) Clavien-Dindo IIIb: Троакарная грыжа <i>Camera port hernia</i> (n=1) Clavien-Dindo IVa: Реинтубация <i>Reintubation</i> (n=1)	27,5 (21,3–38,0)	47/54 (87,0%)
Fan et al., 2021 [44]	2	Лингвальный <i>Lingual</i> ; Аугментирующая <i>Augmented</i>	ПМ <i>PU</i>	4,0–5,0	1/2 (50%): Clavien-Dindo I: Онемение языка <i>Numbness of tongue</i>	7	2/2 (100%)
Yang et al., 2022 [45]	12	Лингвальный <i>Lingual</i> ; <i>Onlay</i> (n=6); Аугментирующая <i>Augmented</i> (n=6)	ПМ <i>PU</i>	4,7 (3,0–6,5)	1/12 (8,3%): Clavien-Dindo II: Инфекция мочевых пу- тей <i>Urinary tract infection</i>	15 (13–27)	11/12 (91,7%)

Примечание. n — количество случаев; ЛМС — лоханочно-мочеточниковый сегмент; ПМ — проксимальный отдел мочеточника; СМ — средний отдел мочеточника; ДС — дистальный отдел мочеточника; НС — не сообщалось

Note. n — number of cases; UPJ — ureteropelvic junction; PU — proximal ureter; MU — middle ureter; DU — distal ureter; NR — not reported

при открытой и роботической операциях. Однако тяжёлые осложнения $\geq$ III степени при лапароскопической методике, напротив, были отмечены реже, чем после двух других вариантов хирургического доступа, и составили 1,1% (1/89) случаев. Сроки послеоперационного наблюдения при лапароскопическом подходе варьировались от 1 до 80 месяцев при среднем показателе 12,9 месяцев. Успех лечения при применении лапароскопического доступа отмечен в 98,0% (97/99) наблюдений. По данному по-

казателю лапароскопический метод превосходил открытый и роботический подходы.

Таким образом, эффективность уретеропластики с использованием графта слизистой рта оказалась достаточной высокой и близкой при всех использованных хирургических подходах. Разброс показателей успеха в лечении в пределах 10% (88,2 – 98,0%) следует считать приемлемым. Кроме того, сопоставимые результаты лечения были достигнуты вне зависимости от других факторов: типа графта слизистой рта (буккальный или лингвальный),

Таблица 3. Лапароскопическая уретеропластика с использованием слизистой ротовой полости
Table 3. *Laparoscopic ureteroplasty using oral mucosa graft*

Исследование <i>Study</i>	n	Тип графта; Техника пересадки графта <i>Graft type; Graft transplant technique</i>	Локализация стриктуры <i>Stricture location</i>	Средняя длина (диапазон) стриктуры, см <i>Average (range) length of stricture, cm</i>	Осложнения <i>Complications</i>	Срок наблюдения, мес. <i>Follow-up, mo.</i>	Успех лечения <i>Surgical success</i>
Li et al., 2016 [46]	1	Лингвальный <i>Lingual; Onlay</i>	ПМ <i>PU</i>	3,0	0	9	1/1 (100%)
Huang et al., 2020 [47]	1	Лингвальный <i>Lingual; Onlay</i>	ПМ <i>PU</i>	2,5	0	9	1/1 (100%)
Menegola et al., 2020 [48]	1	Буккальный <i>Buccal;</i> <i>Onlay</i>	ПМ <i>PU</i>	НС <i>NR</i>	0	1	1/1 (100%)
Гулиев и соавт., 2021 [49] <i>Guliev et al., 2021</i> [49]	10	Буккальный <i>Buccal;</i> <i>Onlay</i>	ЛМС <i>UPJ</i> (n=6) ПМ <i>PU</i> (n=4)	3,6 (2,0–9,0)	1/10 (10%): Clavien-Dindo I: Лихорадка <i>Fever</i>	10,1 (3,0–18,0)	10/10 (100%)
Fan et al., 2021 [44]	8	Лингвальный <i>Lingual;</i> Аугментирующая <i>Augmented</i>	ПМ <i>PU</i>	3,3 (3,0–4,0)	1/8 (12,5%): Clavien-Dindo II: Раневая инфекция, ин- фекция мочевых путей <i>Wound infection, urinary tract infection</i>	13,0 (7,0–20,0)	8/8 (100%)
Cheng et al., 2021 [43]	11	Лингвальный <i>Lingual; Onlay</i> Аугментирующая <i>Augmented</i> (частота применения техник не известна <i>the frequency of the technique is unknown</i>)	ПМ <i>PU</i> , ЛМС + ПМ <i>UPJ + PU</i> (частота не известна <i>the frequency is unknown</i>)	4,0 (3,0–6,0)	3/11 (27,3%)	15,5±4,5	11/11 (100%)
Wang et al., 2021 [50]	16	Лингвальный <i>Lingual; Onlay</i>	ПМ <i>PU</i>	3,9 (3,0–4,5)	7/16 (43,8%): Clavien-Dindo I: Онемение языка <i>Numbness of tongue</i> (n=4), Язва полости рта <i>Oral ulcer</i> (n=1) Clavien-Dindo II: Инфекция мочевых пу- тей <i>Urinary tract infection</i> (n=2)	17,9±5,2	16/16 (100%)
Gao et al., 2021 [51]	1	Лингвальный <i>Lingual; Onlay</i> (ПМ <i>PU</i>) + Реимплан- тация мочеточника в мочевого пузыря <i>Ureterovesical reimplantation</i> (ДМ <i>DU</i>)	3 стриктуры: 1 ПМ и 2 ДМ <i>3 strictures: 1 PU and 2 DU</i>	3,5 (ПМ <i>PU</i>)	0	6,0	1/1 (100%)
Liang et al., 2022 [29]	41 (40 – L, 1 – R)	Лингвальный <i>Lingual;</i> <i>Onlay</i> (n=24) Аугментирующая <i>Augmented</i> (n=17)	ЛМС <i>UPJ</i> (n=7) ПМ <i>PU</i> (n=32) СМ <i>MU</i> (n=2)	4,8 (2,0–8,0)	6/41 (14,6%): Clavien-Dindo I: Лихорадка <i>Fever</i> (n=4) Лимфоррагия <i>Lymphorrhagia</i> (n=1) Clavien-Dindo IIIa: Тяжелая инфекция мочевых путей (нефро- стомия) <i>Severe urinary tract infection (nephrostomy)</i> (n=1)	35,0 (13,0–80,0)	40/41 (97,6%)

Примечание. n — количество случаев, ЛМС — лоханочно-мочеточниковый сегмент, ПМ — проксимальный отдел мочеточника, СМ — средний отдел мочеточника, ДС — дистальный отдел мочеточника, НС — не сообщалось

Note. n — number of cases, UPJ — ureteropelvic junction, PU — proximal ureter, MU — middle ureter, DU — distal ureter, NR — not reported

техники пересадки графта слизистой рта (onlay, аугментирующая или тубуляризирующая техники), окутывания графта жировой клетчаткой / сальником или без выполнения данного приёма, характера стриктуры (первичная или рецидивная). К примеру, успех лечения при использовании буккального графта составил 90,4% (189/209), лингвального графта — 97,0% (96/99). Различие в пользу лингвального графта может быть объяснено меньшими сроками послеоперационного наблюдения и количеством пациентов при операциях с использованием данного типа графта.

Заключение

Использование графта слизистой оболочки ротовой полости при реконструкции мочеточника по поводу его стриктуры доброкачественной этиологии позволяет

добиться высоких показателей по восстановлению нормальной проходимости мочеточника. При применении данной методики риск послеоперационных осложнений, особенно тяжёлых, является достаточно низким. Результаты уретеропластики с использованием графта слизистой рта существенно не зависят от выбора хирургического доступа, типа графта и техники пересадки графта. С учётом представленных данных уретеропластика с использованием слизистой рта может быть рассмотрена как альтернативный метод лечения протяжённой стриктуры мочеточника и включена в категорию рекомендуемых к дальнейшему изучению подходов по ведению пациентов с данным заболеванием в специализированных центрах реконструктивно-пластической урологии.

Литература / References

1. Lucas JW, Ghiraldi E, Ellis J, Friedlander JI. Endoscopic Management of Ureteral Strictures: an Update. *Curr Urol Rep.* 2018;19(4):24. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0773-4>
2. Reus C, Brehmer M. Minimally invasive management of ureteral strictures: a 5-year retrospective study. *World J Urol.* 2019;37(8):1733-1738. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2539-5>
3. Tyritzis SI, Wiklund NP. Ureteral strictures revisited...trying to see the light at the end of the tunnel: a comprehensive review. *J Endourol.* 2015;29(2):124-36. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0522>
4. Roth JD, Koch MO. Metabolic and Nutritional Consequences of Urinary Diversion Using Intestinal Segments to Reconstruct the Urinary Tract. *Urol Clin North Am.* 2018;45(1):19-24. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2017.09.007>
5. Heijkoop B, Kahokehr AA. Buccal mucosal ureteroplasty for the management of ureteric strictures: A systematic review of the literature. *Int J Urol.* 2021;28(2):189-195. <https://doi.org/10.1111/iju.14426>
6. Somerville JJ, Naude JH. Segmental ureteric replacement: an animal study using a free non-pedicled graft. *Urol Res.* 1984;12(2):115-9. <https://doi.org/10.1007/BF00257176>
7. Naude JH. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. *BJU Int.* 1999;83(7):751-4. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00019.x>
8. Del Pozo Jiménez G, Castellón-Vela I, Carballido Rodríguez J. Uso de injerto de mucosa oral en el tratamiento de estenosis ureterales extensas: revisión de conjunto [Buccal mucosa graft for the treatment of long ureteral stenosis: Bibliographic review.]. *Arch Esp Urol.* 2017;70(4):445-453. (In Spanish) PMID: 28530624
9. Waldorf B, Lee Z, Kidd L, Kaplan J, Harris A, Metro M, Liu J, Eun D. Robotic Buccal Ureteroplasty: a Review of the Current Literature. *Curr Urol Rep.* 2017;18(5):40. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0683-x>
10. Lee Z, Keehn AY, Sterling ME, Metro MJ, Eun DD. A Review of Buccal Mucosa Graft Ureteroplasty. *Curr Urol Rep.* 2018;19(4):23. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0772-5>
11. Yang K, Fan S, Li Z, Guan H, Zhang P, Li X, Zhou L. Lingual mucosa graft ureteroplasty for ureteral stricture: a narrative review of the current literature. *Ann Palliat Med.* 2021;10(4):4840-4845. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2339>
12. Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Авазханов Ж.П. Буккальная пластика протяжённых сужений проксимального отдела мочеточника. (Обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;(4):86-91. Guliev BG, Komyakov BK, Avazkhanov ZHP. Buccal grafting of extended strictures of proximal ureter (Review). *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya.* 2019;(4):86-91. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-86-91>
13. Катибов М.И., Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Использование буккального графта при стриктурах мочеточника. *Урология.* 2018;(1):138-142. Katibov MI, Polyakov NV, Keshishev NG, Apolikhin OI, Kaprin AD. Use of buccal graft for the management of ureteral strictures. *Urologiya.* 2018;(1):138-142. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2018.1.138-142>
14. Катибов М.И., Богданов А.Б., Довлатов З.А. Буккальная уретеропластика: обновлённая версия обзора литературы 2020. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020;(3):118-123. Katibov MI, Bogdanov AB, Dovlatov ZA. Buccal urethroplasty: 2020 literature review update. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya.* 2020;(3):118-123. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123>
15. Lee Z, Lee M, Koster H, Lee R, Cheng N, Jun M, Slawin J, Zhao LC, Stifelman MD, Eun DD. A Multi-Institutional Experience With Robotic Ureteroplasty With Buccal Mucosa Graft: An Updated Analysis of Intermediate-Term Outcomes. *Urology.* 2021;147:306-310. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.08.003>

16. Badawy AA, Abolyosr A, Saleem MD, Abuzeid AM. Buccal mucosa graft for ureteral stricture substitution: initial experience. *Urology*. 2010;76(4):971-975. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.03.095>
17. Волков А.А., Будник Н.В., Зубань О.Н., Мустапаев И.Д., Абдулаев М.А., Музиев А.В. Буккальная уретеропластика – варианты, техники, отдаленные результаты. *Исследования и практика в медицине*. 2022; 9 (2): 86-95. Volkov A.A, Budnik NV, Zuban O, Mustapaev ID, Abdulaev MA, Muziev AV. Buccal ureteroplasty options, techniques, long-term results. *Issledovaniâ i praktika v medicine*. 2022;9(2):86-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-7>
18. Shah SA, Ranka P, Visnagara M, Dodia S, Jain R. Use of buccal mucosa as onlay graft technique for benign ureteric strictures. *Indian J Urol*. 2003;20(1):28-32. URL: <https://www.indianjurology.com/text.asp?2003/20/1/28/37120>
19. Kroepfl D, Loewen H, Klevecka V, Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts. *BJU Int*. 2010;105(10):1452-1455. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x>
20. Agrawal V, Dassi V, Andankar MG. Buccal mucosal graft onlay repair for a ureteric ischemic injury following a pyeloplasty. *Indian J Urol*. 2010;26(1):120-122. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.60458>
21. Sadhu S, Pandit K, Roy MK, Bajoria SK. Buccal mucosa ureteroplasty for the treatment of complex ureteric injury. *Indian J Surg*. 2011;73(1):71-72. <https://doi.org/10.1007/s12262-010-0199-9>
22. Pandey A, Dican R, Beier J, Keller H. Buccal mucosal graft in reconstructive urology: uses beyond urethral stricture. *Int J Urol*. 2014;21(7):732-734. <https://doi.org/10.1111/iju.12403>
23. Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Шибяев А.Н., Лукьяничков А.Г., Виноградов А.В. Заместительная пластика протяженных стриктур мочеоттока аутоотрансплантатом буккальной слизистой. *Урология*. 2014;(2):16-19. Trapeznikova MF, Bazaev VV, Shibaev AN, Luk'ianchikov AG, Vinogradov AV. Replacement plastic reconstruction of extended ureteral stricture using buccal mucosa autograft. *Urologiya*. 2014;(2):16-19. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21710626 EDN: SHCLCT
24. Tsaturyan A, Akopyan K, Levonyan A, Tsaturyan A. Long ureteric stricture replacement by buccal mucosa graft: an Armenian experience case series report. *Cent European J Urol*. 2016;69(2):217-220. <https://doi.org/10.5173/ceju.2016.757>
25. Sabale VP, Thakur N, Kankalia SK, Satav VP. A case report on buccal mucosa graft for upper ureteral stricture repair. *Urol Ann*. 2016;8(4):474-477. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.192092>
26. Fahmy O, Schubert T, Khairul-Asri MG, Stenzl A, Gakis G. Total proximal ureter substitution using buccal mucosa. *Int J Urol*. 2017;24(4):320-323. <https://doi.org/10.1111/iju.13307>
27. Hefermehl LJ, Tritschler S, Kretschmer A, Beck V, Stief CG, Schlenker B, Strittmatter F. Open ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal strictures: A good option for a rare problem. *Investig Clin Urol*. 2020;61(3):316-322. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.3.316>
28. Date JA, Nathani AS, Shinde SR, Kulkarni CR. Combined ureterocalicostomy with buccal mucosa graft ureteroplasty in complex upper ureteral stricture: A rare case of reconstruction. *Urol Ann*. 2021;13(2):186-189. https://doi.org/10.4103/UA.UA_80_20
29. Liang C, Wang J, Hai B, Xu Y, Zeng J, Chai S, Chen J, Zhang H, Gao X, Cheng G, Yang X, Hou T, Li W, Xiao X, Li B. Lingual Mucosal Graft Ureteroplasty for Long Proximal Ureteral Stricture: 6 Years of Experience with 41 Cases. *Eur Urol*. 2022;S0302-2838(22)02340-5. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.05.006>
30. Zhao LC, Yamaguchi Y, Bryk DJ, Adelstein SA, Stifelman MD. Robot-Assisted Ureteral Reconstruction Using Buccal Mucosa. *Urology*. 2015;86(3):634-638. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.06.006>
31. Marien T, Bjurlin MA, Wynia B, Bilbily M, Rao G, Zhao LC, Shah O, Stifelman MD. Outcomes of robotic-assisted laparoscopic upper urinary tract reconstruction: 250 consecutive patients. *BJU Int*. 2015;116(4):604-611. <https://doi.org/10.1111/bju.13086>
32. Arora S, Campbell L, Tourojman M, Pucheril D, Jones LR, Rogers C. Robotic Buccal Mucosal Graft Ureteroplasty for Complex Ureteral Stricture. *Urology*. 2017;110:257-258. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.06.037>
33. Ahn JJ, Shapiro ME, Ellison JS, Lendvay TS. Pediatric Robot-assisted Redo Pyeloplasty With Buccal Mucosa Graft: A Novel Technique. *Urology*. 2017;101:56-59. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.12.036>
34. Zampini AM, Nelson R, Zhang JJH, Reese J, Angermeier KW, Haber GP. Robotic Salvage Pyeloplasty With Buccal Mucosal Onlay Graft: Video Demonstration of Technique and Outcomes. *Urology*. 2017;110:253-256. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.07.023>
35. Lee Z, Waldorf BT, Cho EY, Liu JC, Metro MJ, Eun DD. Robotic Ureteroplasty with Buccal Mucosa Graft for the Management of Complex Ureteral Strictures. *J Urol*. 2017;198(6):1430-1435. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.06.097>
36. Zhao LC, Weinberg AC, Lee Z, Ferretti MJ, Koo HP, Metro MJ, Eun DD, Stifelman MD. Robotic Ureteral Reconstruction Using Buccal Mucosa Grafts: A Multi-institutional Experience. *Eur Urol*. 2018;73(3):419-426. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.015>
37. Beysens M, Groote R, Van Haute C, Taillly T, Lumen N, Decaestecker K. Robotic lingual mucosal onlay graft ureteroplasty for proximal ureteral stricture. *Eur Urol Suppl*. 2018; 17(2):e1935.
38. Billah MS, Stifelman M, Munver R, Tsui J, Livallo G, Ahmed M. Single port robotic assisted reconstructive urologic surgery-with the da Vinci SP surgical system. *Transl Androl Urol*. 2020;9(2):870-878. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.01.06>
39. Lee M, Lee Z, Strauss D, Jun MS, Koster H, Asghar AM, Lee R, Chao B, Cheng N, Ahmed M, Livallo G, Munver R, Zhao LC, Stifelman MD, Eun DD. Multi-institutional Experience Comparing Outcomes of Adult Patients Undergoing Secondary Versus Primary Robotic Pyeloplasty. *Urology*. 2020;145:275-280. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.008>
40. Гулиев Б.Г., Ильин Д.М., Авазханов Ж.П. Робот-ассистированная буккальная пластика протяжённой рецидивной стриктуры пиелоуретерального сегмента левой почки. *Вестник урологии*. 2021;9(4):122-126. Guliev BG, Ilyin DM, Avazkhanov ZP. Robot-assisted pyeloplasty with buccal mucosa graft for the management of an extended recurrent ureteropelvic junction stricture. *Vestn. Urol*. 2021;9(4):122-126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-122-126>
41. Asghar AM, Lee Z, Lee RA, Slawin J, Cheng N, Koster H, Strauss DM, Lee M, Reddy R, Drain A, Lama-Tamang T, Jun MS, Metro MJ, Ahmed M, Stifelman M, Zhao L, Eun DD. Robotic Ureteral Reconstruction in Patients with Radiation-Induced Ureteral Strictures: Experience from the Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery. *J Endourol*. 2021;35(2):144-150. <https://doi.org/10.1089/end.2020.0643>
42. Lee M, Lee Z, Koster H, Jun M, Asghar AM, Lee R, Strauss D, Patel N, Kim D, Komaravolu S, Drain A, Metro MJ, Zhao L, Stifelman M, Eun DD. Intermediate-term outcomes after robotic ureteral reconstruction for long-segment (≥ 4 centimeters) strictures in the proximal ureter: A multi-institutional experience. *Investig Clin Urol*. 2021;62(1):65-71. <https://doi.org/10.4111/icu.20200298>

43. Cheng S, Fan S, Wang J, Xiong S, Li X, Xu Y, Li Z, Guan H, Zhang P, Zhu H, Huang C, Zhang L, Yang K, Li X, Zhou L. Laparoscopic and robotic ureteroplasty using onlay flap or graft for the management of long proximal or middle ureteral strictures: our experience and strategy. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(3):479-488. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02679-5>
44. Fan S, Yin L, Yang K, Wang J, Li X, Xiong S, Yu X, Li Z, Guan H, Zhu H, Zhang P, Li X, Zhou L. Posteriorly Augmented Anastomotic Ureteroplasty with Lingual Mucosal Onlay Grafts for Long Proximal Ureteral Strictures: 10 Cases of Experience. *J Endourol.* 2021;35(2):192-199. <https://doi.org/10.1089/end.2020.0686>
45. Yang K, Fan S, Wang J, Yin L, Li Z, Xiong S, Han G, Meng C, Zhang P, Li X, Zhou L. Robotic-assisted Lingual Mucosal Graft Ureteroplasty for the Repair of Complex Ureteral Strictures: Technique Description and the Medium-term Outcome. *Eur Urol.* 2022;81(5):533-540. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.007>
46. Li B, Xu Y, Hai B, Liu B, Xiang Y, Hua X, Hou T. Laparoscopic onlay lingual mucosal graft ureteroplasty for proximal ureteral stricture: initial experience and 9-month follow-up. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(8):1275-1279. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1289-9>
47. Huang BW, Wang J, Zhang P, Li Z, Bi SC, Wang Q, Yue CB, Yang KL, Li XS, Zhou LQ. [Application of indocyanine green in complex upper urinary tract repair surgery]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;52(4):651-656. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2020.04.010>
48. Menegola C, Tavares PM, Batezini NS, Gorgen ARH, Rosito TE. Laparoscopic ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal ureteral stenosis: A step by step video. *Int Braz J Urol.* 2020;46(6):141-142. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0830>
49. Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Авазханов Ж.П. Лапароскопическая буккальная пластика проксимального отдела мочеточника. *Урология.* 2021;(3):13-19. Guliev BG, Komyakov BK, Avazkhanov JP. Laparoscopic substitution of the proximal ureter using buccal mucosa. *Urologiya.* 2021;(3):13-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.13-19>
50. Wang J, Zhang B, Fan J, Cheng S, Fan S, Yin L, Li Z, Guan H, Yang K, Li X. The application of the "omental wrapping" technique with autologous onlay flap/graft ureteroplasty for the management of long ureteral strictures. *Transl Androl Urol.* 2021;10(7):2871-2878. <https://doi.org/10.21037/tau-21-305>
51. Gao X, Liang C, Wang J, Xiao X, Li B. Laparoscopic onlay lingual mucosal graft ureteroplasty combined with ureterovesical reimplantation for one-stage reconstruction of complex ureteral strictures: a case report. *Transl Androl Urol.* 2021;10(10):3907-3914. <https://doi.org/10.21037/tau-21-639>
52. Liang C, Wang J, Hai B, Xu Y, Zeng J, Chai S, Chen J, Zhang H, Gao X, Cheng G, Yang X, Hou T, Li W, Xiao X, Li B. Lingual Mucosal Graft Ureteroplasty for Long Proximal Ureteral Stricture: 6 Years of Experience with 41 Cases. *Eur Urol.* 2022;82(2):193-200. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.05.006>

Сведения об авторах

Магомед Исламбекович Катибов — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий урологическим отделением ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница»
г. Махачкала, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-6273-7660>
e-mail: mikatibov@mail.ru

Андрей Борисович Богданов — кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5347-8364>
e-mail: abbogdanov@hotmail.com

Зяка Асаф оглы Довлатов — доктор медицинских наук; доцент кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1948-7317>
e-mail: dovlatov80@mail.ru

Information about the authors

Magomed I. Katibov — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent), Prof., Dept. of Urology, Dagestan State Medical University; Head, Urological Division, Makhachkala City Clinical Hospital
Makhachkala, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6273-7660>
e-mail: mikatibov@mail.ru

Andrey B. Bogdanov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Urologist, Urological Division, Botkin City Clinical Hospital — the Healthcare Department of Moscow;
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5347-8364>
e-mail: abbogdanov@hotmail.com

Zyaka A. Dovlatov — M.D., Dr.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1948-7317>
e-mail: dovlatov80@mail.ru



Ретроградная интратрениальная хирургия при камнях почек более двух сантиметров

© Сергей В. Попов^{1,2}, Игорь Н. Орлов^{1,3}, Дмитрий А. Сытник¹,
Расул М. Раджабов¹

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России

191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Аннотация

Согласно клиническим рекомендациям, перкутанная нефролитотрипсия является основным методом лечения пациентов с конкрементами почек более 2 см. Однако в последнее время опубликовано множество исследований, описывающих безопасность и эффективность ретроградной интратрениальной хирургии (РИРХ) при лечении пациентов с конкрементами почек аналогичных размеров. Данная работа представляет собой обзор литературы, посвященный применению РИРХ в лечении пациентов с конкрементами почек более 2 см. Целью исследования явилась оценка безопасности и эффективности РИРХ при лечении конкрементов почек более 2 см. Оценены такие показатели, как время оперативного лечения, показатель «stone-free rate», интра- и послеоперационные осложнения. Кратко затронут исторический аспект развития и становления уретероскопии как метода диагностики и лечения заболеваний верхних мочевых путей. Поиск материала проводили в следующих базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar.

Ключевые слова: уретероскопия; ретроградная внутривидовая хирургия; уретероскопы; одноканальные гибкие уретероскопы; камни в почках; крупные камни в почках; камни нижних чашечек почек; послеоперационные осложнения; верхние мочевые пути; история

Аббревиатуры: дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ); перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ); ретроградная интратрениальная хирургия (РИРХ); stone-free rate (SFR)

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов.** С.В. Попов — анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство; И.Н. Орлов — концепция исследования, разработка дизайна исследования; Д.А. Сытник — обзор публикаций, анализ данных, написание статьи; Р.М. Раджабов — обзор публикаций, написание статьи, программная поддержка. ✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Анатольевич Сытник; e-mail: doc.dmitrijsytnik@gmail.com **Поступила в редакцию:** 23.05.2022. **Принята к публикации:** 12.07.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Попов С.В., Орлов И.Н., Сытник Д.А., Раджабов Р.М. Ретроградная интратрениальная хирургия при камнях почек более двух сантиметров. *Вестник урологии*. 2022;10(3):98-105. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-98-105.

Retrograde intrarenal surgery for kidney stones larger than two centimetres

© Sergey V. Popov^{1,2}, Igor N. Orlov^{1,3}, Dmitriy A. Sytnik¹, Rasul M. Radzhabov¹

¹ St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital

46 Chugunnaya St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy

37A Academician Lebedev, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

³ Mechnikov North-Western State Medical University

41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

Abstract

According to the guidelines, percutaneous nephrolithotomy is the main treatment for patients with kidney stones larger than 2 cm. However, many studies have recently been published describing the safety and efficacy of retrograde intrarenal surgery (RIRS) in the treatment of patients with kidney stones of similar size. This paper reviews the literature on the use of RIRS in the treatment of patients with kidney stones larger than 2 cm. The study aims to evaluate the safety and efficacy of RIRS in the treatment of kidney stones larger than 2 cm. Such indicators as the duration of surgical treatment, stone-free rate, intra- and postoperative complications were evaluated. Also, the history of the development of ureteroscopy as a diagnostic and therapeutic method for diseases of the upper urinary tract is briefly reviewed. The material was searched in the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases.

Keywords: ureteroscopy; retrograde intrarenal surgery; ureteroscopes; single-use flexible ureteroscopes; kidney stones; large kidney stones; lower calyx kidney stones; postoperative complications; upper urinary tract; history

Abbreviations: extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL); percutaneous nephrolithotomy (PCNL); retrograde intrarenal surgery (RIRS); stone-free rate (SFR)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** S.V. Popov — data analysis, critical review, scientific editing, supervision; I.N. Orlov — study concept, study design development; D.A. Sytnik — literature review, data acquisition, data analysis; R.M. Radzhabov — literature review, drafting the manuscript, software support. **Corresponding author:** Dmitry Alexandrovich Sytnik, e-mail: doc.dmitriysytnik@gmail.com. **Received:** 05/23/2022. **Accepted:** 07/12/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Popov S.V., Orlov I.N., Sytnik D.A., Radzhabov R.M. Retrograde intrarenal surgery for stones larger than two centimetres. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):98-105. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-98-105.

Введение

Актуальные рекомендации по лечению пациентов с конкрементами более 2 см, рассматривают перкутанную нефролитотрипсию (ПНЛТ) как терапию первой линии [1, 2]. Однако в последнее время имеется множество публикаций, в которых описывают оперативное лечение пациентов с конкрементами почек более 2 см с помощью ретроградной интратренальной хирургии (РИРХ) [3 – 7].

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность РИРХ при лечении конкрементов почек более 2 см.

Алгоритм литературного поиска

В основу написания литературного обзора лёг анализ статей, опубликованных в базах электронных научных библиотек PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Scopus (<https://www.scopus.com/sources.uri>), Web Of Science (<https://publons.com/search/>) и Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). Ключевыми словосочетаниями при поиске материала в базах данных явились «history of ureteroscopy», «RIRS for large kidney stones», «single-use flexible ureteroscopes», «RIRS for lower pole stones». В ходе поиска было найдено 53 публикации по теме обзора. После применения критериев исключения (дублирующие статьи, тезисы конференций) в литературный обзор было отобрано 37 научных статей за период с 1964 по 2021 год.

Анализ и обсуждение

История появления и становления уретероскопии. Уретероскопия — метод, первоначально разработанный как дополнение к цистоскопии, — на данный момент времени является ведущим методом лечения и диагностики заболеваний верхних мочевыводящих путей. Принято считать, что первую уретероскопию выполнил Н.Н. Young в 1912 году, когда он с помощью ригидного цистоскопа 9,5 Fr провёл уретероскопию дистального отдела мочеточника ребёнку с задними клапанами уретры [8]. В 1956 году была изобретена система линз Hopkins, которая помогла улучшить качество изображения эндоскопов и уменьшить их размеры [8]. Первый уретероскоп, использованный в клинической практике, был изобретён компанией Richard Wolf GmbH (Knittlingen, Germany): длина его достигала 30 см с размерами 13, 14,5 и 16 Fr. В 1978 году E.S. Lyon et al. сообщили о его первом применении с целью диагностики [9]. E.E. Pérez-Castro и J.A. Martínez-Piñeiro в 1980 году выполнили уретеролитоэкстракцию, использовав для этого уретероскоп 11 Fr от компании Karl Storz SE GmbH & Co. KG. (Tutlingen, Germany) [10].

Одним из переломных моментов в развитии уретероскопии стала разработка и внедрение в практику фиброоптиче-

ских технологий, что привело к разработке гибких уретероскопов. В 1964 году V.F. Marshall описал первое выполнение гибкой уретероскопии [11]. В 1971 году T. Takagi et al. описали применение первого гибкого уретероскопа с отклоняющимся кончиком [12]. Наконец, в 1987 году D.H. Bagley, J.L. Huffman и E.S. Lyon представили гибкий уретерореноскоп в том виде, в котором мы сегодня привыкли его видеть [13]. С тех пор малоинвазивные методы лечения и диагностики стремительно развивались. Например, в 1992 году D.E. Johnson et al. опубликовали первые результаты исследования по использованию гольмиевого

лазера в урологии [14]. Безопасное и эффективное использование лазеров при лечении пациентов с конкрементами верхних мочевыводящих путей позволило гибкой уретерореноскопии занять ведущее место в лечении пациентов с конкрементами почек и мочеточников.

РИРХ при лечении пациентов с крупными конкрементами (> 2 см) почек. Актуально рассматривать вопрос применения РИРХ с точки зрения выполнения данного оперативного лечения, когда имеются противопоказания для проведения ПНЛТ, такие как невозможность прекращения приёма антикоагулянтов, сопутствующие заболева-

Таблица. Эффективность ретроградной интравенальной хирургии: серии исследований
Table. Efficacy of retrograde intrarenal surgery: series of studies

Серии исследований <i>Series of studies</i>	Количество пациентов <i>Number of patients</i>	Размер камней (см) <i>Stone size (cm)</i>	Длительность операции (мин) <i>Operative time (min)</i>	Количество операций <i>Number of operations</i>	SFR (%)	Методы послеоперационной оценки SFR <i>Postoperative SFR evaluation methods</i>
Grasso, 1998 [15]	45	2,6	< 180	1,2	76,0 (1) 91,0 (2) 93,0 (3)	УЗИ US ОУ PU Повторная уретероскопия <i>Second-look ureteroscopy</i>
El-Anany, 2001 [16]	23 7	2 > 3 > 3	70 135	1,0	87,0 42,0	–
Mariani, 2008 [17]	63	4,4	49	1,7	95,0	ОУ PU ЭУ IVU КТ CT Повторная уретероскопия <i>Second look ureteroscopy</i>
Breda, 2008 [18]	15	2,2	83	2,3	60,0 (1) 87,0 (2) 93,0 (3)	Повторная уретероскопия <i>Second-look ureteroscopy</i>
Hyams, 2010 [19]	120	2,4	74	1,0	66,0 (< 2mm) 83,0 (<4mm)	УЗИ US ОУ PU КТ CT
Al-Qahtani, 2012 [20]	120	2,63	89	1,6	58,0 (1) 87,0 (2) 96,0 (3)	ОУ PU КТ CT
Cohen, 2012 [21]	132	3,0	–	1,6	87,0	УЗИ US ОУ PU
Miernik, 2013 [22]	38	2,71	95	1,1	82,0	УЗИ US КТ CT
Pieras, 2017 [23]	54	2,51	93	1,2	76,0	УЗИ US ОУ PU
Huang, 2020 [24]	251	2,7	126	1,4	61,9 (1) 82,9 (2) 89,5 (3)	УЗИ US ОУ PU

Примечание. КТ — компьютерная томография; ОУ — обзорная урография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЭУ — экскреторная урография; SFR — stone-free rate

Note. CT — computed tomography; PU — plain urography; US — ultrasound; IVU — intravenous urography; SFR — stone-free rate

ния и анатомические особенности. Имеется ряд публикаций, описывающих результаты эффективного оперативного лечения пациентов с конкрементами почек более 2 см с помощью РИРХ, хотя в некоторых ситуациях требовалось несколько процедур для достижения максимального показателя *stone-free rate* (SFR). Данные этих исследований представлены в таблице. Очевидно, что оценка показателя уровня SFR осуществлялась различными методиками, что затрудняет сопоставление результатов. Кроме того, в одном из исследований не оценивалось среднее время оперативного лечения. Однако, несмотря на эти факторы, общее количество пациентов, включённых в исследования, велико, что позволяет сделать выводы об общей SFR и эффективности методики.

R. Geraghty et al. (2015) опубликовали результаты метаанализа из 12 исследований с общим количеством пациентов 651, которым была выполнена РИРХ при конкрементах почек более 2 см. По результатам метаанализа средний показатель SFR был равен 91% при среднем количестве процедур 1,45 на одного пациента. Малые осложнения (Clavien-Dindo I – II) были зафиксированы у 8,6% пациентов (58 осложнений). Более тяжёлые осложнения (Clavien-Dindo $\geq$ III) были зафиксированы у 4,5% пациентов. Летальных исходов не было. По результатам данного метаанализа был сделан вывод, что РИРХ при конкрементах почек более 2 см является методом эффективным и с минимальным количеством осложнений [25].

Согласно недавно опубликованному проспективному рандомизированному исследованию, где сравнили ПНЛТ и РИРХ при лечении пациентов с конкрементами размером более 2 см, локализующихся в лоханке почки, РИРХ может быть предложен как альтернативный метод оперативного лечения. В этом исследовании принял участие 121 пациент (в группе ПНЛТ — 60 человек, в группе РИРХ — 61 человек). По данным этого исследования, среднее время оперативного лечения было незначительно меньше в группе РИРХ (95 минут vs 102 минут; $p = 0,49$). Показатель SFR оценивался через 6 недель после операции по результатам компьютерной томографии. SFR был незначительно выше в группе ПНЛТ (53 пациентов vs 49 пациентов; $p = 0,22$). По-

казатель считался положительным либо при полном отсутствии конкрементов, либо при наличии конкрементов менее 4 мм. Гемотрансфузии в группе ПНЛТ встречались чаще (8,6% vs 1,6%; $p = 0,08$) [7].

M. Erkos и M. Bozkurt (2021) в своём исследовании сравнили миниПНЛТ и РИРХ при лечении пациентов с конкрементами лоханки 2 – 3 см. В группу миниПНЛТ вошло 130 пациентов, в группу РИРХ — 120 пациентов. Предоперационные показатели существенно не различались. Время оперативного лечения было незначительно короче в группе РИРХ ($62,74 \pm 18,68$ минут vs $64,48 \pm 20,32$ минут; $p = 0,198$). Период госпитализации при РИРХ был достоверно короче, чем при миниПНЛТ ($1,84 \pm 0,28$ суток vs $2,92 \pm 0,32$ суток; $p = 0,002$). Показатель SFR через 3 месяца оценки, по результатам КТ, в группе миниПНЛТ был достоверно выше (92,0% vs 82,0%; $p = 0,002$) [26].

В недавно опубликованном клиническом случае была показана эффективность РИРХ в случае коралловидного конкремента почки. Мужчине (37 лет) с единственной почкой и коралловидным конкрементом размерами $4,5 \times 2,4$ см была выполнена РИРХ в три сессии со средним периодом госпитализации в три дня после каждой операции. При этом длительность первой операции составляла 101 минуту, второй — 130 минут, третьей — 114 минут. Показатель гемоглобина перед первой операцией был равен 166 г/л, после первой — 162 г/л, 166 г/л и 154 г/л — после второй и третьей операции соответственно. Цифры креатинина также оставались относительно стабильными: 77,6 ммоль/л — перед первой операцией, 79,8 ммоль/л — после первой операции, 79,9 ммоль/л — после второй и 79,2 ммоль/л — после третьей операции. При контрольной мультиспиральной компьютерной томографии почек был выявлен 100%-ный показатель SFR, что говорит о безопасности и эффективности РИРХ. Это особенно важно в отношении пациентов, для которых кровотечение, возникшее во время ПНЛТ, может стать летальным ввиду наличия единственной почки. К сожалению, авторами не оценивался показатель SFR после каждой операции [27].

Также в литературе есть описание клинического случая, при котором 55-летней женщине с нефункционирующей правой почкой и крупным конкрементом левой

почки была успешно выполнена РИРХ. Перед операцией были определены показатели креатинина (6,2 мг/дл), калия (4,7 ммоль/л), натрия (143 ммоль/л) и гемоглобина (11,3 г/дл). Время РИРХ составило 58 минут. Время литотрипсии и показатель SFR авторы не указывают. В течение трёх дней после операции наблюдалась гематурия, что привело к снижению гемоглобина до 8,7 г/дл. Остальные показатели без существенной динамики. В течение 4-х недель послеоперационного наблюдения состояние пациентки было стабильным и более осложнений не наблюдалось [3].

В одноцентровом ретроспективном исследовании, в котором приняли участие 94 пациента, сравнивали ПНЛТ и РИРХ при камнях почки ≥ 4 см. Согласно результатам исследования, показатель SFR был выше в группе ПНЛТ (62,69% vs 51,85%), среднее время оперативного лечения — короче при ПНЛТ ($61,88 \pm 20,93$ минут vs $83,29 \pm 14,17$ минут), длительность госпитализации — короче при РИРХ ($1,07 \pm 0,38$ суток vs $3,06 \pm 0,291$ суток; $p = 0,047$). Троице пациентам при выполнении ПНЛТ была осуществлена гемотрансфузия, в то время как в группе РИРХ гемотрансфузии не потребовалось [28].

Следует отметить, что для лечения пациентов с крупными конкрементами почек можно выполнять РИРХ, однако пациенты должны быть предупреждены о необходимости повторных вмешательств. В связи с этим нелишним будет упомянуть результаты исследования G. Atis et al. (2017), в котором сравнивают ПНЛТ и РИРХ при конкрементах почки 2 – 4 см. Согласно этому исследованию, 146 пациентам была выполнена РИРХ, 146 пациентам была выполнена ПНЛТ. SFR после первой операции в группе ПНЛТ был равен 91,7%, в группе РИРХ — 74%, но после дополнительной процедуры — 94,4% и 92,3% для ПНЛТ и РИРХ соответственно ($p = 0,52$) [29].

В рандомизированном клиническом исследовании P. Bryniarski et al. (2012) сравнили эффективность и безопасность ПНЛТ и РИРХ при конкрементах размером более 2 см. Согласно результатам исследования, показатель SFR оказался выше в группе ПНЛТ (94% vs 75%), время оперативного лечения — ниже в группе РИРХ (85 минут vs 100,1 минут; $p = 0,002$), длительность

госпитализации — также ниже в группе РИРХ (4,4 дня vs 3,4 дня; $p = 0,001$). Авторы делают вывод о том, что РИРХ достаточно эффективна, особенно, если учесть её высокую безопасность, РИРХ можно предлагать как альтернативный метод для лечения пациентов с крупными конкрементами почек [30].

В моноцентровом исследовании J. L. Palmero et al. (2016) в период с декабря 2009 года по декабрь 2011 года выполнили 142 операции при конкрементах почки размерами от 2 до 3,5 см, из них 106 РИРХ и 35 ПНЛТ. По результатам этого исследования, среднее время оперативного лечения при ПНЛТ было короче (85 минут vs 112 минут). Однако продолжительность госпитализации была значительно короче у пациентов, которым была выполнена РИРХ (16 часов vs 98 часов; $p = 0,001$). В этом исследовании, как и во многих предыдущих, частота осложнений при ПНЛТ была достоверно выше, чем при РИРХ, несмотря на меньшее количество пациентов (19,4% vs 6,6%; $p = 0,001$). При ПНЛТ показатель SFR был выше (80,6% vs 73,6%; $p = 0,040$). При выполнении повторной операции показатель SFR был идентичным в обеих группах (ПНЛТ — 94,3%; РИРХ — 93,5%; $p = 0,88$). Исходя из результатов исследования авторы делают вывод о том, РИРХ является эффективным и безопасным методом с коротким периодом госпитализации и его можно предложить, как альтернативу ПНЛТ при крупных конкрементах почек [31].

В одном мультицентровом исследовании 120 пациентам была выполнена РИРХ при камнях почки от 2 до 3 см с использованием гольмиевого лазера. Средний размер конкремента был равен 2,4 см. Выполнение РИРХ этим пациентам было связано с противопоказаниями к ПНЛТ в 63 случаях, а в 57 случаях РИРХ была предпочтением пациента. Успех был достигнут сразу в 84% случаев после первой же сессии РИРХ уровень SFR составил 100% и лишь в 16% случаев потребовалось повторное оперативное вмешательство. В одном случае была зафиксирована перфорация мочеточника, в 8 случаях имели место малые осложнения (Clavien I – II). Период послеоперационного наблюдения составлял 18 месяцев и лишь 3 пациентам из 120 потребовалось повторное оперативное лечение. В заключении авторы отмечают,

что РИРХ должна выполняться тщательно отобранным пациентам, особенно в случаях, когда может потребоваться повторное оперативное лечение [32].

РИРХ при лечении пациентов с крупными конкрементами (> 2 см) нижней группы чашек почки. Отдельного внимания заслуживают крупные конкременты нижней группы чашек почки. В данном случае имеются несколько особенностей: 1) ограничения в сгибании гибкого уретероскопа, что может являться фактором поломки инструмента; 2) особенности анатомии нижней групп чашек, что значительно снижает вероятность самостоятельного отхождения фрагментов конкремента. Для минимизации таких проблем рекомендуется использовать одноразовые гибкие уретероскопы [33], а также оценивать инфундибулопельвикальный угол перед оперативным вмешательством. Инфундибулопельвикальный угол может быть измерен при ретроградной уретеропиелографии или экскреторной урографии [34]. Также не стоит забывать о возможности релокации конкремента в верхнюю группу чашек или в лоханку [35] для облегчения процесса литотрипсии.

Согласно результатам проспективного рандомизированного исследования, в котором сравнивались дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ), РИРХ и ПНЛТ при лечении пациентов с крупными конкрементами нижней группы чашек, результаты в отношении SFR через 3 месяца были следующими: ДУВЛ — 61,8%, РИРХ — 82,1%, ПНЛТ — 87,3%. Вышеуказанные результаты свидетельствуют о том, что при крупных конкрементах нижней группы чашек почек ПНЛТ и РИРХ являются более предпочтительными вариантами лечения [36].

В другом исследовании, сравнивающем миниПНЛТ и РИРХ при камнях размером 2 – 3 см, локализующихся в нижней группе чашек почек у пациентов с ожирением, показатель SFR был выше при миниПНЛТ (86,2% vs 61,4%; $p = 0,002$), однако показатель осложнений в группе миниПНЛТ также был выше, нежели при РИРХ (22,4% vs 7,0%; $p = 0,02$). Также стоит отметить, что у пациентов после миниПНЛТ период госпитализации был дольше. В остальных интра- и послеоперационных показателях не было выявлено достоверной разницы [5].

Н. Коуинси et al. (2015) в период с сен-

тября 2009 года по декабрь 2012 года выполнили 109 оперативных вмешательств пациентам, которым по данным мультиспиральной компьютерной томографии был диагностирован единичный конкремент нижней группы чашек размерами 2 см и более. В данном исследовании обращает на себя внимание тот факт, что после беседы с пациентами о преимуществах и недостатках обоих методов оперативного лечения выполнялась та процедура, которую пациент выбирал сам, то есть рандомизации в данном исследовании не было изначально. По итогу, 77 пациентам была выполнена ПНЛТ и 32 пациентам РИРХ. Размеры конкрементов были идентичными в обеих группах. Среднее время оперативного лечения в обеих группах было идентичным. При оценке SFR показатели также не имеют достоверной разницы, а именно 96,1% против 90,6% при ПНЛТ и РИРХ соответственно. После повторного оперативного вмешательства уровень SFR составлял 100% в обеих группах. Резюмируя результаты исследования, авторы делают вывод о том, что РИРХ при камнях нижней группы чашек более 2 см можно выполнять тщательно отобранным пациентам [37].

Заключение

Исходя из данных литературы можно сделать вывод о том, что РИРХ при камнях почек более 2 см является эффективным и безопасным методом оперативного лечения. Однако следует иметь в виду, что может потребоваться выполнение нескольких оперативных вмешательств для достижения 100% показателя SFR, о чём должен быть предупреждён пациент. Несмотря на свою инвазивность, частоту осложнений и длительный период реабилитации, на данный момент времени ПНЛТ обладает более высокими показателями эффективности и более коротким временем оперативного лечения, с достоверной разницей по сравнению с РИРХ. Выполнение РИРХ при крупных камнях почек (> 2 см) должно выполняться тщательно отобранным пациентам. Нелишним будет упомянуть, что материально-техническое оснащение стационара и опыт хирурга должны стоять краеугольным камнем при выборе оптимального метода оперативного лечения у таких пациентов.

Литература / References

1. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, Pace KT, Pais VM Jr, Pearle MS, Preminger GM, Razvi H, Shah O, Matlaga BR. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. J Urol. 2016;196(4):1153-60. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.090>
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. The Netherlands: Arnhem, 2022. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
3. Aghamir SMK. Successful retrograde intrarenal surgery (RIRS) for a 2-centimeter stone in a chronic renal failure (CRF) patient. Int J Surg Case Rep. 2021;87:106375. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106375>
4. Pillai SB, Chawla A, de la Rosette J, Laguna P, Guddeti R, Reddy SJ, Sabnis R, Ganpule A, Desai M, Parikh A. Super-mini percutaneous nephrolithotomy (SMP) vs retrograde intrarenal surgery (RIRS) in the management of renal calculi ≤ 2 cm: a propensity matched study. World J Urol. 2022;40(2):553-562. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03860-w>
5. Liu X, Xia D, Peng E, Tong Y, Liu H, Wang X, He Y, Chen Z, Tang K. Comparison of two techniques for the management of 2-3 cm lower pole renal calculi in obese patients. World J Urol. 2022;40(2):513-518. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03872-6>
6. Yıldızhan M, Balci M, Asil E, Kızılkın Y, Aslan Y, Özden C, Tuncel A. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery outcomes for kidney stones larger than 2 cm from Guy's stone scoring system perspective. Int J Clin Pract. 2021;75(12):e14956. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14956>
7. Fayad MK, Fahmy O, Abulazayem KM, Salama NM. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal pelvic stone more than 2 centimeters: a prospective randomized controlled trial. Urolithiasis. 2022;50(1):113-117. <https://doi.org/10.1007/s00240-021-01289-9>
8. Georgescu D, eds. Retrograde Ureteroscopy. Handbook of Endourology. Academic Press; 2016. eBook ISBN: 9780128026625.
9. Lyon ES, Kyker JS, Schoenberg HW. Transurethral ureteroscopy in women: a ready addition to the urological armamentarium. J Urol. 1978;119(1):35-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)57372-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)57372-3)
10. Pérez-Castro Ellendt E, Martínez-Piñeiro JA. La ureterorenoscopia transuretral. Un actual proceder urológico [Transurethral ureteroscopy. A current urological procedure]. Arch Esp Urol. 1980;33(5):445-60. (In Spanish) PMID: 7447504
11. Marshall VF. Fiber optics in urology. J Urol. 1964;91:110-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)64066-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)64066-7)
12. Takagi T, Go T, Takayasu H, Aso Y. Fiberoptic pyeloureteroscope. Surgery. 1971;70(5):661-3 passim. PMID: 5120887
13. Bagley DH, Huffman JL, Lyon ES. Flexible ureteropyeloscopy: diagnosis and treatment in the upper urinary tract. J Urol. 1987;138(2):280-5. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)43119-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)43119-3)
14. Johnson DE, Cromeens DM, Price RE. Use of the holmium:YAG laser in urology. Lasers Surg Med. 1992;12(4):353-63. <https://doi.org/10.1002/lsm.1900120402>
15. Grasso M, Conlin M, Bagley D. Retrograde ureteropyeloscopy treatment of 2 cm. or greater upper urinary tract and minor Staghorn calculi. J Urol. 1998;160(2):346-51. PMID: 9679874
16. El-Anany FG, Hammouda HM, Maghraby HA, Elakkad MA. Retrograde ureteropyeloscopic holmium laser lithotripsy for large renal calculi. BJU Int. 2001;88(9):850-3. <https://doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.01248.x>
17. Mariani AJ. Combined electrohydraulic and holmium:YAG laser ureteroscopic nephrolithotripsy of large (greater than 4 cm) renal calculi. J Urol. 2007;177(1):168-73; discussion 173. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.066>
18. Breda A, Ogunyemi O, Leppert JT, Lam JS, Schulam PG. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for single intrarenal stones 2 cm or greater--is this the new frontier? J Urol. 2008;179(3):981-4. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.083>
19. Hyams ES, Bruhn A, Lipkin M, Shah O. Heterogeneity in the reporting of disease characteristics and treatment outcomes in studies evaluating treatments for nephrolithiasis. J Endourol. 2010;24(9):1411-4. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0645>
20. Al-Qahtani SM, Gil-Deiz-de-Medina S, Traxer O. Predictors of clinical outcomes of flexible ureterorenoscopy with holmium laser for renal stone greater than 2 cm. Adv Urol. 2012;2012:543537. <https://doi.org/10.1155/2012/543537>
21. Cohen J, Cohen S, Grasso M. Ureteropyeloscopy treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. BJU Int. 2013;111(3 Pt B):E127-31. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11352.x>
22. Miernik A, Schoenthaler M, Wilhelm K, Wetterauer U, Zyczkowski M, Paradysz A, Bryniarski P. Combined semirigid and flexible ureterorenoscopy via a large ureteral access sheath for kidney stones >2 cm: a bicentric prospective assessment. World J Urol. 2014;32(3):697-702. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1126-z>
23. Pieras E, Tubau V, Brugarolas X, Ferrutxe J, Pizá P. Comparative analysis between percutaneous nephrolithotomy and flexible ureteroscopy in kidney stones of 2-3 cm. Actas Urol Esp. 2017;41(3):194-199. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2016.08.005>
24. Huang JS, Xie J, Huang XJ, Yuan Q, Jiang HT, Xiao KF. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for renal stones 2 cm or greater: A single institutional experience. Medicine (Baltimore). 2020;99(43):e22704. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022704>
25. Geraghty R, Abourmarzouk O, Rai B, Biyani CS, Rukin NJ, Somani BK. Evidence for Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation (URSL) for Large Renal Stones in the Modern Era. Curr Urol Rep. 2015;16(8):54. <https://doi.org/10.1007/s11934-015-0529-3>
26. Erkoc M, Bozkurt M. Comparison of Mini-Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery for Renal Pelvic Stones of 2-3 cm. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2021;31(6):605-609. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0860>
27. Xu Y, Lu Z, Lan Y, Wu D, Xiong L. Retrograde intrarenal surgery for a staghorn renal calculus in a patient with solitary kidney and urinary tract deformity: a case report. Transl Androl Urol. 2021;10(8):3532-3539. <https://doi.org/10.21037/tau-21-192>

28. Karakoyunlu AN, Cakici MC, Sari S, Hepsen E, Ozok HU, Sagnak AL, Topaloglu H, Senturk AB, Ersoy H. Comparison of Retrograde Intrarenal Surgery and Percutaneous Nephrolithotomy Methods For Management of Big- Sized Kidney Stones(? 4 cm): Single Center Retrospective Study. *Urol J.* 2019;16(3):232-235.
<https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4072>
29. Atis G, Culpun M, Pelit ES, Canakci C, Ulus I, Gunaydin B, Yildirim A, Caskurlu T. Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery in Treating 20-40 mm Renal Stones. *Urol J.* 2017;14(2):2995-2999. PMID: 28299761
30. Bryniarski P, Paradysz A, Zyczkowski M, Kupilas A, Nowakowski K, Bogacki R. A randomized controlled study to analyze the safety and efficacy of percutaneous nephrolithotripsy and retrograde intrarenal surgery in the management of renal stones more than 2 cm in diameter. *J Endourol.* 2012;26(1):52-7.
<https://doi.org/10.1089/end.2011.0235>
31. Palmero JL, Durán-Rivera AJ, Miralles J, Pastor JC, Benedicto A. Comparative study for the efficacy and safety of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) for the treatment of 2-3,5 cm kidney stones. *Arch Esp Urol.* 2016;69(2):67-72. English, Spanish. PMID: 26959965
32. Hyams ES, Munver R, Bird VG, Uberoi J, Shah O. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience. *J Endourol.* 2010;24(10):1583-8.
<https://doi.org/10.1089/end.2009.0629>
33. Yang E, Jing S, Niu Y, Qi S, Yadav PK, Yang L, Bao J, Tian J, Wang J, Li N, Ou T, Wang Z. Single-Use Digital Flexible Ureterscopes as a Safe and Effective Choice for the Treatment of Lower Pole Renal Stones: Secondary Analysis of a Randomized-Controlled Trial. *J Endourol.* 2021;35(12):1773-1778.
<https://doi.org/10.1089/end.2021.0170>
34. Dresner SL, Iremashvili V, Best SL, Hedican SP, Nakada SY. Influence of Lower Pole Infundibulopelvic Angle on Success of Retrograde Flexible Ureterscopy and Laser Lithotripsy for the Treatment of Renal Stones. *J Endourol.* 2020;34(6):655-660.
<https://doi.org/10.1089/end.2019.0720>
35. Auge BK, Dahm P, Wu NZ, Preminger GM. Ureterscopic management of lower-pole renal calculi: technique of calculus displacement. *J Endourol.* 2001;15(8):835-8.
<https://doi.org/10.1089/089277901753205852>
36. Bozzini G, Verze P, Arcaniolo D, Dal Piaz O, Buffi NM, Guazzoni G, Provenzano M, Osmolowski B, Sanguedolce F, Montanari E, Macchione N, Pummer K, Mirone V, De Sio M, Taverna G. A prospective randomized comparison among SWL, PCNL and RIRS for lower calyceal stones less than 2 cm: a multicenter experience : A better understanding on the treatment options for lower pole stones. *World J Urol.* 2017;35(12):1967-1975.
<https://doi.org/10.1007/s00345-017-2084-7>
37. Koyuncu H, Yencilek F, Kalkan M, Bastug Y, Yencilek E, Ozdemir AT. Intrarenal Surgery vs Percutaneous Nephrolithotomy in the Management of Lower Pole Stones Greater than 2 cm. *Int Braz J Urol.* 2015;41(2):245-51.
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.02.09>

Сведения об авторах

Сергей Валерьевич Попов — доктор медицинских наук, профессор; главный врач, руководитель городского центра эндоскопической урологии и новых технологий 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

Дмитрий Анатольевич Сытник — 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/0000-0001-6085-5594>
e-mail: doc.dmitriysytnik@gmail.com

Расул Мурадисович Раджабов — клинический ординатор отделения урологии №1 городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки»
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-9933-6270>
e-mail: radzhabov812@gmail.com

Information about the authors

Sergey V. Popov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Chief Medical Officer, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital; Prof., Dept. of Urology, Kirov Military Medical Academy
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); Deputy Chief Medical Officer for Medical, 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

Dmitry A. Sytnik — M.D., Urologist, Urology Division No.1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke's Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6085-5594>
e-mail: doc.dmitriysytnik@gmail.com

Rasul M. Radzhabov — Resident, Urology Division No.1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke's Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9933-6270>
e-mail: radzhabov812@gmail.com



Возможности нейромодуляции при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей

© Геннадий Ю. Ярин¹, Евгений И. Крейдин², Роман В. Салюков³,
Елена В. Касатонина⁴, Сергей В. Астраков⁵, Артём В. Бершадский⁶,
Инна А. Вильгельми¹, Андрей И. Шевела⁷

¹ ООО «Альянс хирургов»

630084, Россия, г. Новосибирск, ул. Дениса Давыдова, д. 12

² Департамент урологии, Медицинская школа Университета Южной Калифорнии

1441 Eastlake Ave., Лос Анджелес, Калифорния, 90033, США

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁴ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

105425, Россия, г. Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51, стр. 1

⁵ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

⁶ ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург»

620102, Россия, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34

⁷ ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, д. 8

Аннотация

Введение. Нейромодуляция хорошо зарекомендовала себя в лечении пациентов с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырём и необструктивной задержкой мочи, резистентных к консервативной терапии. Возможное применение метода в популяции пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей (НДНМП) представляет безусловный клинический интерес.

Цель исследования. Провести анализ современных возможностей и особенностей нейромодуляции в когорте пациентов с НДНМП.

Материалы и методы. При написании литературного обзора были использованы оригинальные материалы исследований, опубликованные в базах данных PubMed, научной электронной библиотеки России (eLibrary), SciVerse (ScienceDirect), Scopus, Medline, EMBASE, веб-сайтах профессиональных ассоциаций без ограничений по дате публикаций. Для цитирования было отобрано 60 источников, преимущество было отдано систематическим обзорам, метаанализам и РКИ.

Результаты. Применительно к НДНМП рассмотрены транскраниальная и периферическая магнитная стимуляция, интравезикальная электростимуляция, тиббиальная, пудендальная электростимуляция и стимуляция дорсального полового нерва, а также сакральный и эпидуральный методы электростимуляции.

Заключение. В современной литературе оптимистически представлен опыт использования нейромодуляции в популяции больных НДНМП с наибольшей доказательной базой для инвазивной сакральной и тиббиальной стимуляций. При формировании рекомендаций стоит учитывать, что исследования построены на гетерогенных популяциях, ограничены малыми размерами выборок с недостаточной описательной частью степени и тяжести неврологических заболеваний. Тем не менее, нехватка других подходящих методов лечения и многообещающие первоначальные результаты указывают на важность дальнейших усилий по совершенствованию применяемых методов нейромодуляции. Необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки, лучшей классификацией заболеваний и контролируемым дизайном исследований.

Ключевые слова: нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей; магнитная стимуляция; электростимуляция; нейромодуляция; нейрореабилитация

Аббревиатуры: детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД); гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП); интравезикальная электростимуляция (ИВЭС); нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей (НДНМП); периферическая магнитная стимуляция (ПМС); пудендальная нейромодуляция (ПНМ); рассеянный склероз (РС); рандомизированное контролируемое испытание (РКИ); сакральная

нейромодуляция (СНМ); тибальная нервная стимуляция (ТНС); травматическая болезнь спинного мозга (ТБСМ); транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС); чрескожная элетростимуляция (ЧЭС); эпидуральная электростимуляция (ЭЭС)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** Г.Ю. Ярин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное руководство; Е.И. Крейдin — концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Р.В. Салюков — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное руководство; Е.В. Касатонova, С.В. Астраков, А.В. Бершадский — обзор публикаций, написание текста рукописи; И.А. Вильгельми — концепция исследования, разработка дизайна; А.И. Шевела — обзор публикаций, написание текста рукописи, научное руководство. ✉ **Корреспондирующий автор:** Роман Вячеславович Салюков; e-mail: salyukov2012@yandex.ru **Поступила в редакцию:** 15.06.2022. **Принята к публикации:** 09.08.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Ярин Г.Ю., Крейдin Е.И., Салюков Р.В., Касатонova Е.В., Астраков С.В., Бершадский А.В., Вильгельми И.А., Шевела А.И. Возможности нейромодуляции при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей. *Вестник урологии*. 2022;10(3):106-121. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-106-121.

Neuromodulation possibilities in neurogenic lower urinary tract dysfunction

© Gennadiy Yu. Yarin¹, Evgeniy I. Kreydin², Roman V. Salyukov³,
Elena V. Kasatonova⁴, Sergey V. Astrakov⁵, Artem V. Bershadsky⁶,
Inna A. Vilgelmi¹, Andrey I. Shevela⁷

¹ «Alliance of Surgeons», LLC

12 Denis Davydov St., Novosibirsk, 630084, Russian Federation,

² Department of Urology, Keck School of Medicine, University of Southern California

1441 Eastlake Ave, Los Angeles, CA, 90033, USA

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation

⁴ Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center

51 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russian Federation

⁵ Novosibirsk State Medical University

52 Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

⁶ Yekaterinburg Central City Clinical Hospital No. 6

34 S. Deryabina St., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

⁷ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine — the Siberian Branch of the RAS

8 Acad. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Abstract

Introduction. Neuromodulation has proven itself in the treatment of patients suffering from idiopathic overactive bladder and non-obstructive urinary retention, who are resistant to conservative therapy. The possible use of the method in the population of patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) is of undoubted clinical interest.

Objective. To analyze the current possibilities and features of neuromodulation in a cohort of patients with NLUTD.

Materials and methods. Original research materials published in the PubMed, eLibrary, SciVerse (ScienceDirect), Scopus, Medline, EMBASE databases, websites of professional associations without restrictions on the date of publication were used. Sixty sources were selected for citation, with preference given to systematic reviews, meta-analyses and RCTs.

Results. In relation to NLUTD, transcranial and peripheral magnetic stimulation, intravesical electrical stimulation, tibial, pudendal electrical stimulation, and stimulation of the dorsal pudendal nerve, as well as sacral and epidural methods of neurostimulation are considered.

Conclusion. The current literature optimistically presents the experience of using neuromodulation in the NLUTD patient population with the largest evidence base for invasive sacral and tibial stimulation. The studies are based on heterogeneous populations, limited by small sample sizes with insufficient descriptive part of the degree and severity of neurological diseases, and it should be considered when forming guidelines. However, the lack of other suitable therapies and promising initial results indicate the importance of further efforts to improve the applied methods of neuromodulation. Further studies are needed with larger sample sizes, better classification of diseases, and controlled study design

Keywords: neurogenic lower urinary tract dysfunction; magnetic stimulation; electric stimulation; neuromodulation; neurorehabilitation

Abbreviations: detrusor sphincter dyssynergia (DSD); epidural electrical stimulation (EES); intravesical electrical stimulation (IVES); neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD); overactive bladder (OAB); pudendal neuromodulation (PNM); peripheral magnetic stimulation (PMS); transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS); multiple sclerosis (MS); randomized control trial (RCT); sacral neuromodulation (SNM); tibial nerve stimulation (TNS); transcranial magnetic stimulation (TMS); traumatic spinal cord injury (TSCI)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The author declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** G.Yu. Yarin — study concept, study design development, scientific editing, supervision; E.I. Kreydin — study concept, study design development, drafting the manuscript; R.V. Salyukov — study concept, study design development, scientific editing, supervision; E.V. Kasatonova — literature review, drafting the manuscript; S.V. Astrakov — literature review, drafting the manuscript; A.V. Bershadsky — literature review, drafting the manuscript, I.A. Vilgelm — study concept, study design development, A.I. Shevela — literature review, drafting the manuscript. ✉ **Corresponding author:** Roman Vyacheslavovich Salyukov; e-mail: salyukov2012@yandex.ru **Received:** 06/15/2022. **Accepted:** 08/09/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Yarin G.Yu., Kreydin E.I., Salyukov R.V., Kasatonova E.V., Astrakov S.V., Bershadsky A.V., Vilgelm I.A., Shevela A.I. Neuromodulation possibilities in neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):106-121. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-106-121.

Введение

Первое документально подтверждённое использование электростимуляции в медицинских целях датируется 47 – 63 годами н. э. Древнеримский врач Scribonius Largus при помощи электрических угрей и средиземноморских скатов модулировал боль при артрите и подагре, помещая конечности в резервуар с рыбами или прикрепляя угря к коже пациентов в случае головной боли. Один такой разряд передаёт до 600 В. Этот подход к контролю над болью применялся в течение длительного времени. Прорыв произошёл, когда стало возможным накапливать, хранить и контролировать электричество. Основой для первых экспериментов с мышечными волокнами стала Лейденская банка: исследователями регистрировались произвольные сокращения, усиление кровотока и регенерация мышц. Самое популярное описание теории физиологического использования электричества того времени, основанное на научных трудах доктора Erasmus Darwin (деда Charles Robert Darwin), было изложено Mary Shelley в 1816 году в неизвестном романе «Франкенштейн» [1, 2].

Современная эра нейромодуляции началась в начале 1960-х годов, когда R. Melzack и P.D. Wall представили теорию воротного контроля: безобидная сенсорная информация может подавлять передачу боли. Несколькими годами позже P.D. Wall и W.H. Sweet продемонстрировали, что безболезненная электрическая стимуляция периферического нерва действительно подавляет восприятие боли в области, которую он иннервирует. Они сделали это в духе истинных учёных-современников, вставив

электроды в собственные подглазничные отверстия [3]. Вскоре после этого был создан прототип сакральной нейромодуляции (СНМ) — имплантируемый прибор с двумя платиновыми электродами, который применялся у пациентов с терминальной стадией рака. С тех пор устройства электростимуляции прошли долгий путь, равно как и наше понимание лежащих в их основе механизмов. Параллельно с магнитной и электростимуляцией в 70 – 80 годах разрабатывалось интратекальное (эндолюмбальное) введение химически активных веществ, например, на основе морфия. Это активируемые пациентом устройства болюсного введения, постоянной инфузии или сложные имплантируемые и программируемые системы. Наиболее часто используется интратекальное введение баклофена при помощи имплантируемых помп, которое оказалось чрезвычайно эффективным в борьбе со спастичностью [2, 3].

На сегодня один из последних международных глоссариев определяет нейромодуляцию как модификацию неврологической функции, включая активность как нейронов, так и глиальных клеток путём доставки стимула, такого как электрическая стимуляция, магнитная стимуляция или химические агенты, к определённым неврологическим мишеням [4].

В прошлом считалось, что нейромодуляция действует путём прямой стимуляции мышц. Однако известно, что создаваемый электрический ток находится ниже порога двигательной активации. Современная ведущая гипотеза предполагает, что нейромодуляция работает путём стимуляции периферических соматических афферентных

нервов [5]. В связи с этим термин «нейростимуляция» может заменять «нейромодуляцию», но считается не совсем полным. При нейростимуляции нервы непосредственно стимулируются для достижения немедленной реакции. При нейромодуляции электрические стимулы применяются для изменения существующих процессов нейротрансмиссии [6]. В отечественной литературе применительно к неинвазивным и малоинвазивным методикам чаще применяется устоявшийся термин «стимуляция».

Нейромодуляция в урологической практике не является новой концепцией, но её применение развивается не так активно, как в случае с хронической болью. Интерес к контролю функций мочевого пузыря возник в 1950-х и 1960-х годы. Самым насущным вопросом в то время был выбор лучшей области для стимуляции. Несколько исследовательских групп пытались инициировать или предотвратить мочеиспускание стимуляцией тазового дна, детрузора, спинного мозга и его корешков [6, 7]. В начале 70-х были предприняты первые попытки добиться мочеиспускания путём прямой стимуляции спинного мозга с определением оптимальной области — от S1 до S3 [1, 2].

В третьем десятилетии XXI века нейромодуляция изучена у пациентов с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырём (ГАМП) и необструктивной задержкой мочи, у которых консервативная терапия оказалась неэффективной. В популяции пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей (НДНМП) исследований не так много и, как следствие, отсутствует согласованный подход. Клинические рекомендации, утверждённые Минздравом России, допускают (рекомендации уровня B2) применение периферической электростимуляции двигательных нервов, например, тиббиального нерва, для восстановления функции мочевого пузыря у пациентов с НДНМП при наличии детрузорной гиперактивности, в том числе в комбинации с упражнениями по укреплению мышц тазового дна [8]. Американское общество урологов (AUA) считает возможным (условные рекомендации уровня C) предложить пациенту стимуляцию большеберцового нерва и сакральную нейромодуляцию с императивными позывами и недержанием мочи и не рекомендует предлагать сакраль-

ную нейромодуляцию пациентам с НДНМП с повреждением спинного мозга или spina bifida [9]. Европейское общество урологов (EAU) обзорно рассматривает методы реабилитации мочевого пузыря — интравезикальную и ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию, — однако упоминает, что хорошо спланированных исследований не хватает. В том же ключе без формирования конкретных рекомендаций рассматривается сакральная нейромодуляция и глубокая стимуляция мозга: «Из-за отсутствия РКИ остаётся неясным, каким нейроурологическим пациентам наиболее оптимально предложить инвазивные методы нейромодуляции» [10].

Цель исследования. Провести анализ современных возможностей и особенностей нейромодуляции в когорте пациентов с НДНМП.

Материалы и методы

При написании литературного обзора были использованы оригинальные материалы исследований, опубликованные в базах данных PubMed, научной электронной библиотеке России (eLibrary), SciVerse (ScienceDirect), Scopus, Medline, EMBASE, веб-сайтах профессиональных ассоциаций без ограничений по дате публикаций.

Поиск проводился по ключевым словам и их комбинациям: «нейростимуляция», «нейромодуляция», «магнитная стимуляция», «электростимуляция», «нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей», «нейрогенный мочевой пузырь», «сакральная», «тибиальная», «периферическая» на русском и английском языках. Критерии исключения — публикации не на русском и не английском языках, исследования в педиатрической популяции.

С учётом ограничений для цитирования было отобрано 60 источников, преимущество было отдано систематическим обзорам, метаанализам и РКИ. В случае наличия более чем одной публикации, содержащей одну и ту же информацию, в этот обзор включалась самая последняя.

Результаты

Магнитная стимуляция. Почти 190 лет назад М. Faraday обнаружил, что переменный ток создаёт магнитное поле, которое может индуцировать другой ток в близлежащей проводящей среде. Магнитная

стимуляция — это неинвазивный метод, использующий магнитную энергию для модуляции функции нервной системы. Стимуляция может применяться к головному мозгу — транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), или периферически (ПМС) — к спинному мозгу, нервным корешкам или нервам и мышцам [11].

Импульс магнитного поля проникает в ткани и вызывает разность потенциалов между любыми двумя точками. Это создаёт электрическое поле и заставляет электроны вихреобразно циркулировать между этими двумя точками. Магнитное поле не стимулирует непосредственно нервную ткань. Как только создаётся поток ионов, механизм электрической и магнитной стимуляции одинаков. Это деполяризация аксона и инициация потенциала действия (волны возбуждения) [12]. Магнитная стимуляция изменяет синаптическую пластичность за счёт высвобождения нейротрансмиттеров, способствует прорастанию коллатералей, регенерации аксонов, ремиелинизации, восстановлению проводимости и нейрогенезу для облегчения естественной функциональной реорганизации. Четыре типа частот были введены в клиническое применение: одиночный импульс, парный импульс, ритмическая (повторяющаяся) стимуляция и тета-ритм. Первые два применяются в диагностических целях [13].

Магнитное поле даёт много преимуществ. Оно может проходить через любую среду, даже вакуумное пространство, без ослабления энергии. В отличие от электрической стимуляции магнитная не требует прохождения электрического тока через электроды, кожу и толщу тканей. Нет необходимости в механическом контакте, пациенту не нужно раздеваться, кожные сенсорные афферентные волокна не вовлекаются, и магнитная стимуляция редко вызывает боль в клинической практике [11].

Транскраниальная магнитная стимуляция. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) используется как рутинный метод нейрофизиологической оценки двигательных корково-спинномозговых путей [14]. Ритмическая ТМС применяется у пациентов с невропатической болью вследствие комплексного регионарного болевого синдрома, повреждений спинного мозга (ТБСМ), фантомных болей, а также у пациентов с ненейропатической болью (мигрень,

поясничная боль, висцеральная боль или послеоперационная боль) и для лечения депрессии [15, 16]. Недавние исследования показали, что ТМС может улучшить мочеиспускание у пациентов с мочепузырным болевым синдромом [17] и уменьшить боль при хроническом простатите [15]. ТМС может модулировать корковую возбудимость и вызывать длительные нейропластические изменения, когда применяется на области коры, иннервирующие соответствующие органы таза. Используется непрерывная низкочастотная стимуляция (НЧ, 1 Гц) или прерывистая более высокой частоты (ВЧ, 5 Гц). Считается, что НЧ снижает возбудимость коры в целевой области, в то время как ВЧ ТМС обычно повышает её [18].

Немногочисленные исследования открывают перспективы применения ТМС при НДНМП, однако выборки слишком малы и качественные рандомизированные исследования отсутствуют. У пациентов с рассеянным склерозом (n = 10) и гипоконтракtilным детрузором ВЧ-ТМС (5 Гц) на область моторной коры М1 вызывала усиление возбудимости корково-спинномозгового пути и усиливала сокращение детрузора и/или облегчала расслабление сфинктера уретры без влияния на фазу накопления [19]. При болезни Parkinson НЧ стимуляция М1 (n = 8) способна временно улучшать НДНМП (до 2-х недель после ТМС), повысить ёмкость мочевого пузыря и первое ощущение фазы наполнения [20].

В нескольких работах команды Лондонского центра травм спинного мозга был оценён эффект комбинированной методики НЧ-ТМС и стимуляции периферических нервов при неполной травме спинного мозга [21]. Последовательно авторы пришли к выводу, что ТМС над моторной корой за 20 мс до чрескожной стимуляции полового нерва увеличили постсинаптический потенциал (фасилитацию) пудендально-анального рефлекса у половины испытуемых (12/23). Это указывает на возможное влияние ТМС на уретральный сфинктер и сохранённые рефлексы удержания мочи.

Применение метода для модуляции при НДНМП ограничено и носит экспериментальный характер. Коммерческие устройства ТМС используют большие катушки и могут быть применены только к одному участку коры. Не определены пороговые значения интенсивности стимуляции, а так-

же критерии отбора пациентов. По всей видимости, общее количество полученных магнитных импульсов является одним из важных факторов, определяющих эффективность. Терапевтический эффект длится непродолжительное время и зависит от предшествующей истории мозговой деятельности, сопутствующей медикаментозной нагрузки. Наиболее частым побочным эффектом ТМС является головная боль и боль в шее (20 – 40%), вызванные либо самой стимуляцией, либо позой во время длительного сеанса. Помимо этого, головные боли напряжения могут возникнуть вследствие акустической нагрузки, катушка издаёт довольно громкий щелкающий шум до 140 дБ и не исключены судороги [13].

Периферическая магнитная стимуляция. Основные точки приложения катушки определяют сакральную ПМС — сПМС, стимуляция сакральных корешков, или функциональную ПМС — фПМС, стимуляция тазового дна [22]. Большая часть исследований посвящена недержанию мочи при идиопатической ГАМП, проблеме НДНМП затрагивают несколько публикаций. В недавнем мета-анализе оценки эффективности ПМС терапии у пациентов с рассеянным склерозом (РС) выявлено облегчение симптомов недержания мочи по данным опросников, снижение частоты недержания по сравнению с группой имитации стимуляции и улучшение качества жизни [23].

При сравнении терапевтического эффекта фПМС оказалась эффективнее чрескожной электростимуляции у пациентов с травматической болезнью спинного мозга (ТБСМ) и нейрогенной ГАМП (n = 80). Максимальная цистометрическая ёмкость, объём при первых сокращениях детрузора и максимальная скорость потока были значительно выше в исследуемой группе [24]. T. Niu et al. (2018) исследовали влияние сПМС на функцию мочевого пузыря у пациентов с ТБСМ (n = 5). Через 16 недель все участники смогли инициировать произвольное мочеиспускание. Объёмы мочеиспускания увеличились с 0 мл/день до лечения до 1120 мл/день, а ёмкость мочевого пузыря увеличилась с 244 мл до лечения до 404 мл через 16 недель лечения. Участники сообщили об уменьшении ежедневных самокатетеризаций и улучшении качества жизни [25]. В работе соотечественников у прооперированных по поводу грыж

межпозвонкового диска L5 – S1 пациенток с задержкой мочеиспускания наблюдали уменьшение чувствительных расстройств (7 из 7-ми женщин) и восстановление функции тазовых органов (6 из 7-ми). Катушки устанавливались в поясничной и крестцовой областях [22].

Считается, что ПМС подавляет ГАМП за счёт ингибирования рефлекса мочеиспускания. В ответ на наполнение мочевого пузыря повышенная активность уретрального сфинктера вызывает расслабление мышцы детрузора, так как афферентные ветви нервов мышц конечностей препятствуют мочеиспусканию во время реакции «бей или беги» [26].

По сравнению с электростимуляцией ПМС имеет ряд преимуществ. Помимо неинвазивности и безболезненности одним из них является глубина стимуляции. Терапия магнитной стимуляцией может стимулировать нервы глубже, чем электрическая стимуляция. В настоящее время доступно много коммерческих устройств по типу кресла, которые стимулируют область вокруг крестца и ануса. Такую стимуляцию глубоких нервов трудно воспроизвести с помощью электростимуляционной терапии [27, 28]. До сих пор нет единого мнения относительно стандартизированного протокола ПМС. Непрерывный протокол, как предполагается, кратковременно подавляет спастичность, в то время как прерывистый имитирует физиологическое сокращение и расслабление мышц. Продолжительность и общее количество полученных стимулов не определены. Реальное напряжение, достигающее цели, определить невозможно. Значимыми факторами являются тип катушки, глубина залегания мишени и геометрия области под катушкой [12].

Чрескожная электростимуляция периферических нервов. Чрескожная электростимуляция нервов (ЧЭС) проводится поверхностными электродами и, следовательно, представляет собой неинвазивную альтернативу другим методам стимуляции. Кожа представляет собой серьёзный барьер, который необходимо преодолеть при электрической стимуляции, что является явным недостатком метода. В урологии используют размещение датчиков вагинально и ректально, в проекции заднего большеберцового нерва над медиальной лодыжкой, надлобковой, крестцовой,

пенильной / клиторальной области [29]. При метаанализе неинвазивных методик с НДНМП-участниками ($n = 804$) выявлено значительное влияние электростимуляции (интравагинальной, нервно-мышечной и тибиальной) на ургентное недержание вследствие РС и инсульта, а также значительное влияние ЧЭС на качество жизни у людей с болезнью Parkinson [30]. Большой систематический обзор оценки эффективности ЧЭС при нейрогенных заболеваниях мочевого пузыря с участием 450 пациентов показал значительное среднее увеличение максимальной цистометрической ёмкости на 156 мл, изменение объёма мочевого пузыря при первой регистрации гиперактивности детрузора с 10 до 120 мл, снижение максимального детрузорного давления при первой гиперактивности детрузора с 18 см вод. ст. до 8 см вод. ст., уменьшение количества мочеиспусканий и эпизодов недержания за 24 часа, увеличение максимальной скорости потока с 2 до 7 мл/с и уменьшение остаточного объёма мочи с 85 до 26 мл. Результаты и профиль безопасности впечатляют, однако авторы обзора заявляют о риске систематической ошибки и путаницы и считают доказательную базу недостаточной [31].

Интравезикальная элетростимуляция. Ещё в 1887 году датскими коллегами была описана внутрипузырная (интравезикальная) электростимуляция (ИВЭС) для «атонического мочевого пузыря» путём введения в него трансуретрального катетера с металлическим стилетом и наложением нейтрального электрода на область живота. На сегодняшний день принцип проведения процедуры не изменился. Катод проводится трансуретрально или через надлобковый свищ в заполненный физиологическим раствором мочевого пузырь, анод прикрепляют на коже живота с сохранённой чувствительностью. Существует два подхода к терапии — прерывистая и непрерывная электростимуляция. Оптимальное количество процедур подбирается в зависимости от ответа. Аfferентные стимулы, индуцированные ИВЭС, проходят по аfferентным путям от нижних отделов мочевыводящих путей к соответствующим церебральным структурам. Эта «вегетативная аfferентация» приводит к ощущению наполнения мочевого пузыря / позывам к мочеиспусканию с последующим усилением активных

сокращений и, в некоторых случаях, произвольному контролю над детрузором [32].

В последнее время эффективность внутрипузырной электростимуляции изучалась при идиопатическом ГАМП [33] и при нейрогенной задержке мочи [34, 35]. Большинство авторов отмечает непродолжительность положительных эффектов ИВЭС [32, 36].

Наибольшую серию пациентов с нейрогенной необструктивной задержкой мочи представили G. Lombardi et al. (2013). В этом 15-летнем ретроспективном исследовании приняли участие 102 пациента, которые прошли как минимум 28 последовательных ежедневных ИВЭС. Ответили на терапию только 37%, из них 83% восстановили первое ощущение наполнения мочевого пузыря. 19 участников (18%) повторили ИВЭС в течение года из-за потери эффективности. Промежуток менее 2-х лет после травмы спинного мозга и наличие первого ощущения наполнения мочевого пузыря на исходном уровне представляли собой значимые прогностические параметры успеха [34]. Несколько позже они представили результаты сравнения ИВЭС с первым этапом сакральной нейромодуляции (СНМ) и не увидели статистической разницы в дневниках мочеиспускания между двумя группами. Улучшения мочеиспускания после ИВЭС были краткосрочными по сравнению с постоянным эффектом СНМ [35].

Улучшение чувствительности является большим преимуществом. Пациенты получают большее удовлетворение, зная, когда их мочевой пузырь полон и когда пора катетеризировать или опорожнить [32]. Обращает на себя внимание большое количество больных, у которых не удаётся достичь эффекта. Становится очевидно, что критерии включения пациентов не проработаны. Согласно базовым исследованиям, ИВЭС может быть эффективна только при неполном поражении спинного мозга у тех, у кого есть сохранение болевой чувствительности дерматомов S3 и S4 и хотя бы несколько интактных аfferентных волокон от мочевого пузыря к коре головного мозга [32].

Тибиальная стимуляция. Тибиальная нервная стимуляция (ТНС) — малоинвазивный метод нейромодуляции крестцового нервного сплетения через большеберцовый нерв. Поскольку механизм действия ТНС

обеспечивает восстановление потери нервного контроля при функции накопления, это метод считается одним из наиболее физиологических и перспективных способов лечения гиперактивности [37]. ТНС одобрена для пациентов с идиопатическим ГАМП; тем не менее было показано, что это она может быть эффективна и у некоторых пациентов с НДНМП с симптомами накопления. В первую очередь, это пациенты с РС, болезнью Parkinson и сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых есть симптомы ГАМП и которые продолжают самостоятельно опорожнять мочевой пузырь [9].

ТНС обеспечивает непрямую и ретроградную электрическую стимуляцию заднего большеберцового нерва. Нерв содержит смешанные волокна корешков L4 – S3, и стимуляция их оказывает модулирующее влияние через активацию соматических волокон и ингибирование сокращений мочевого пузыря [33]. ТНС проводится в точке, расположенной по задней поверхности медиальной лодыжки, посредством тонкого игольчатого электрода. Оптимальное положение электрода определяется по сенсорным реакциям или моторным откликам, таким как покалывание лодыжки или пальцев ног, сгибание большого пальца ноги и/или подошвенное сгибание пальцев стопы. Стимуляцию титруют в зависимости от ощущений пациента. Терапевтические сеансы обычно проводятся один раз в неделю в течение 12-ти недель. Если у пациентов наблюдается хороший ответ, им предлагается поддерживающая терапия [5].

Публикаций для ТНС среди неврологических пациентов достаточно много. Тем не менее малые размеры выборок, нестандартные планы лечения, недоступная информация о степени и тяжести неврологического заболевания и гетерогенные популяции пациентов затрудняют анализ. Большинство исследований ТНС при НДНМП были сосредоточены на пациентах с рассеянным склерозом. Эта популяция уникальна тем, что пациенты имеют различные формы НДНМП, включая гиперактивность детрузора, детрузорно-сфинктерную диссинергию (ДСД) или гипоактивность детрузора. Прогрессирование заболевания требует периодической магнитно-резонансной томографии и безимплантационная ТНС может быть наиболее подходящим методом нейромодуляции. Также это хорошая

альтернатива СНМ у пациентов со скелетными аномалиями, препятствующими правильному размещению крестцового электрода [5]. В систематическом обзоре 7-ми наблюдательных исследований изучалась эффективность ТНС у пациентов с НДНМП, вторичной по отношению к РС. Во всех исследованиях пациенты продемонстрировали улучшение частоты ежедневных императивных позывов, еженедельных эпизодов недержания мочи, объема при первом ощущении наполнения, ёмкости мочевого пузыря, объема мочеиспускания, частоты мочеиспускания и никтурии. Результаты были сопоставимы между еженедельной и ежедневной терапией [38]. Эти данные согласуются с недавним метаанализом 8-ми исследований: суммарно 66% с РС ответили на терапию с улучшением по таким параметрам как остаточная моча, объем мочеиспускания, никтурия и подтекание мочи [39].

В различных популяциях пациентов, включая инсульт, болезнь Parkinson и ТБСМ, эффективность ТНС при метаанализе составляла от 25 – 40%, до 100% — для нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря или задержки мочи [40 – 42].

Пудендальная стимуляция. Электростимуляция пудендального (полового) нерва позволяет модулировать функцию мышц тазового дна и мочевого пузыря. Целью разработки метода послужило стремление внедрения в клиническую практику малоинвазивной технологии, аналогичной СНМ. Анатомия канала Alcock предопределяет риск компрессии полового нерва, хирургическая декомпрессия которого в прошлом относилась к спорным и технически сложным вмешательствам [43]. В наши дни хирургическая техника усовершенствована и стала доступна для широкой клинической практики, однако она уступает по эффективности пудендальной стимуляции. Описаны различные её техники с промежностным или задним доступом, а также транслобальная эндоскопическая и лапароскопическая методики для размещения электродов в области половых органов [43, 44]. Пудендальная нейромодуляция (ПНМ) обеспечивает афферентную стимуляцию всех трёх корешков крестцового нерва (S2, S3, S4). При ней задействуется больше сенсорных нервных волокон и менее вероятны побочные эффекты для мышц нижних конечностей и ягодиц [45].

Пудендальная электростимуляция становится всё более популярной в случае неудачи с СНМ или в качестве основного варианта лечения. Кроме того, пациенты с аномалиями крестца и/или спинного мозга могут в перспективе обратиться к методу ПНМ. Ранее было показано, что одностороннее и двустороннее электрическое воздействие на афференты полового нерва с помощью высокочастотной биполярной стимуляции улучшало эффективность мочеиспускания на животных моделях после его травмы или при ТБСМ. В результате селективная нейромодуляция половых органов, возможно, играет уникальную роль в качестве альтернативного подхода для тех, у кого сакральная нейромодуляция была неэффективна. При этом рассматривается не только необструктивная задержка мочи, но и лечение некоторых форм рефрактерной к лечению хронической тазовой боли [44].

M. Spinelli et al. (2019) представили серию из 64-х пациентов, которым была выполнена ПНМ как для симптомов накопления (нейрогенная или идиопатическая ГАМП), так и для опорожнения (задержка мочи при ДСД). Средний период наблюдения составил 94 ± 44 месяца. Половина пациентов не ответила на лечение. Это были все пациенты с полным поражением спинного мозга (ASIA A), 38% — с неполным поражением, 22% — с миелитом и 14% — с идиопатической НДНМП. Только 10% участников с одновременной симптоматикой накопления и опорожнения удалось улучшить обе функции. Пациенты, оперированные с хронической задержкой мочи, ответили в 2/3 случаев [43]. Серия работ этой исследовательской группы — единственная, представившая результаты ПНМ при НДНМП.

Стимуляция дорсального полового нерва. Дорсальный нерв полового члена или клитора является промежуточной терминальной ветвью полового нерва. Предыдущие исследования показали, что стимуляция дорсального полового нерва (ДПН) может ингибировать непроизвольное сокращение мочевого пузыря [46, 47]. Стандартные устройства для проведения метода представляют собой портативный электростимулятор с питанием от батареи и поверхностные электроды для области гениталий (клитора или дорсальной поверхности полового члена). Сегодня раз-

работаны различные режимы стимуляции — непрерывный, условный или полуусловный. Под условным режимом понимается стимуляция «по требованию» при возникновении императивных позывов. Условная стимуляция оказалась наиболее эффективной при подавлении непроизвольных сокращений детрузора и для увеличения функциональной ёмкости мочевого пузыря [47, 48].

После стимуляции ДПН (5-дневный протокол) уродинамические исследования показали среднее увеличение функциональной ёмкости мочевого пузыря на 26% по сравнению с исходной. Данные дневников выявили увеличение объёма выделенной мочи за одно мочеиспускание на 12% [47, 49].

Считается, что чем раньше у пациентов с нейрогенной ГАМП начинается стимуляция во время сокращения детрузора, тем выше вероятность удержания мочи. В идеале следует использовать датчик, который постоянно отслеживает активность мочевого пузыря. Одним из условий применения метода является необходимость сохранённой чувствительности мочевого пузыря. Для решения проблемы сенсорности и незамедлительного воздействия были предложены различные детекторы, такие как ЭМГ анального сфинктера и датчики давления детрузора, но ни один из них не приблизился к клиническому применению и использование стимуляции ДПН ограничилось единичными исследованиями [47, 48]. Стимуляция в области половых органов может быть неприятной и даже болезненной, особенно у тех, у кого полностью сохранена генитальная чувствительность. Электроды — это ещё одна проблема, требующая решения. Предлагаемые поверхностные электроды неудобны в применении, особенно у женщин. Несколько авторов исследовали использование игольчатых имплантируемых электродов в виде пружины без существенных различий в эффективности [46]. Возможным решением для ДПН могут стать новые технические решения по созданию миниатюрных имплантируемых электродов.

Стимуляция передних сакральных корешков. В 1976 году G.S. Brindley имплантировал интрадурально и билатерально в вентральные корешки от S2 до S5 подкожные электроды, которые запитывались

от внешнего генератора и обеспечивали электромагнитную стимуляцию по требованию для облегчения мочеиспускания. Позже он модифицировал методику, дополнив её задней ризотомией (сакральной деафферентацией) на уровне S2 – S3. Это улучшило результат удержания мочи за счёт устранения влияния афферентных С-волокон мочевого пузыря на усиление рефлекса мочеиспускания. При стимуляции передних крестцовых нервов активируются как парасимпатические эфференты мочевого пузыря, так и соматические двигательные волокна, идущие к наружному сфинктеру уретры. Эта вентральная активация способствует прерывистому опорожнению мочевого пузыря (диссинергичному). При применении метода были зарегистрированы серьёзные осложнения, такие как гипералгезия крестцового дерматомы, ликворея, повреждение нервного корешка. Метод Brindley в настоящее время имеет скорее исторический интерес, но по-прежнему может быть применён при полном повреждении спинного мозга и сохранёнными рефлексами мочевого пузыря [6, 50].

Сакральная стимуляция. В начале 1980-х Е.А. Tanagho et al. начали разработку имплантируемого крестцового электрода, который послужил основой для концепции метода сакральной нейромодуляции (СНМ) и устройства InterStim™ («Medtronic plc», Minneapolis, MN, USA) [7]. Хотя первые доклинические и клинические исследования были основаны на неврологических пациентах и СНМ была первоначально одобрена для лечения ГАМП, ургентного недержания мочи, необструктивной задержки мочи и недержания кала, в последующем нейрогенная популяция была исключена из показаний, поскольку считалось, что для эффективности метода необходима неповреждённая нервная система. Механизм действия СНМ допускает её возможное расширение и использование за пределами первоначальных показаний. Было продемонстрировано, что СНМ эффективна у некоторых пациентов с НДНМП, включая пациентов с РС, инсультом и болезнью Parkinson [5, 7, 9] и дополнительно оказывает стимулирующие и тормозящие эффекты в определённых областях мозга, включая те, которые отвечают за ощущение наполнения мочевого пузыря и время мочеиспускания [51].

Имплантация выполняется поэтапно, в виде тестового периода и имплантации постоянного генератора электрических импульсов с сакральным электродом для хронической электростимуляции. В условиях отсутствия надёжного предиктора предварительное тестирование СНМ имеет высокую прогностическую ценность для терапевтического эффекта постоянного СНМ [52]. Во время первой хирургической процедуры в отверстие S3 чрескожно вводится четырёхполярный электрод с рентгенопозитивными наконечниками с использованием костных ориентиров и рентгеноскопического контроля. Нервный корешок электрически стимулируется для оценки его расположения. Реакция, указывающая на правильное размещение, включает подошвенное сгибание ипсилатеральных пальцев стопы, сокращение мышцы, поднимающей задний проход, ощущения натяжения, покалывания или вибрации в прямой кишке, влагалище, половых губах, мошонке или половом члене. После размещения электрод подключается к внешнему генератору импульсов. Пациент носит временное устройство примерно 1 – 2 недели и имеет возможность изменять интенсивность и диапазон частоты стимуляции. Если у пациента наблюдается улучшение симптомов на 50% или более в течение испытательного периода, электрод присоединяется к генератору электрических импульсов, имплантируемому в подкожный карман в верхней части ягодичной области. При низкой эффективности тестовой СНМ электрод удаляют [5].

В современной литературе демонстрируется одинаковая эффективность среди нейрогенных и ненейрогенных популяций с точки зрения успешной фазы тестирования, имплантации устройства, клинических и уродинамических результатов, данных о качестве жизни и безопасности. У пациентов с НДНМП показатели успешности тестовой фазы варьируются от 50 до 68%, а показатели успешной имплантации — от 80 до 92%, что сравнимо с показателями в ненейрогенной популяции [5, 52, 53].

На сегодняшний день доступно несколько систематических обзоров и мета-анализов для пациентов с НДНМП. В работе A. van Ophoven et al. (2021) совокупный показатель успешности тестовой стимуляции СНМ (n = 887) составил 66,2%. В зависимо-

сти от нейрогенных состояний показатели успешности тестов сильно различались. Самые высокие показатели успеха тестового периода были достигнуты у пациентов после хирургических вмешательств на спинном мозге и малом тазу, РС (84,1%, 77,8%, 76,6% и соответственно), что свидетельствует о более высокой вероятности сохранения пластичности или обратимости повреждений. Показатели трёх типов групп НДНМП были несколько ниже: 61% — для нейрогенной ГАМП, 52% — для нейрогенной необструктивной задержки мочи и 69% — для их комбинации. При метаанализе применения постоянных устройств ($n = 428$) вероятность успеха составила 84,2%. Среди изученных исследований наиболее частыми нежелательными явлениями были потеря эффективности, инфекция, боль в месте имплантации и миграция электрода, которые встречались с частотой 4,7%, 3,6%, 3,2% и 3,2% соответственно [52]. Метаанализ для группы ТБСМ ($n = 108$) на этапе тестирования продемонстрировал успех в 45,0% и более оптимистичные 75,0% ($n = 99$) для второй фазы со средним временем наблюдения от 8,4 до 61,3 месяцев [54].

Ретроспективное китайское исследование P. Zhang et al. (2019) включало часть пациентов с НДНМП, в их числе с ТБСМ, миелодисплазией, операциями на органах малого таза, диабетом и болезнью Parkinson. В целом, 58,8% ($n = 107$) пациентов с НДНМП прошли второй этап с последующим статистически значимым улучшением параметров частоты мочеиспускания, императивных позывов, никтурии, суточного объёма мочи, эпизодов недержания мочи и количества остаточной мочи. В этой группе частота нежелательных явлений составила 13,1% и была представлена рецидивом симптомов, инфицированием имплантата и техническими проблемами [55].

Пациенты с РС представляют интерес из-за высокой распространённости НДНМП и кишечной дисфункции. Существуют обоснованные опасения по поводу использования СНМ у пациентов с прогрессирующим неврологическим заболеванием. Устройство может потерять эффективность по мере прогрессирования естественного течения болезни. Кроме того, необходимо принять во внимание необходимость регулярного МРТ, прежде чем рассматривать вопрос об имплантации у этой груп-

пы пациентов [5]. С недавним одобрением устройств СНМ, сертифицированных для МРТ всего тела («Axonics Modulation Technologies», Canada и «Medtronic plc», USA), началась новая эра метода. Однако следует помнить, что нейромодуляцию, как метод лечения, следует рассматривать только у пациентов со стабильным течением заболевания на протяжении последних 6 – 12 месяцев [52].

Хотя СНМ является перспективным методом лечения нейроурологических пациентов, доступные исследования по изучению этой когорты основаны на небольших размерах выборки и гетерогенных популяциях, которые не полностью охарактеризованы с точки зрения тяжести неврологических нарушений, не имеют стандартизированных определений эффективности и контрольных точек последующего наблюдения. С другой стороны, потребность в серийной визуализации у отдельных нейроурологических пациентов была препятствием для распространения СНМ, поскольку до недавнего времени не существовало устройств, совместимых с МРТ. Новые технологии, в том числе в нейровизуализации, могут значительно повысить уровень доказательности эффективности воздействия метода, в том числе и на корковые центры регуляции микции [5].

Эпидуральная стимуляция. Эпидуральная электростимуляция (ЭЭС) подразумевает размещение электродной решётки в эпидуральном пространстве позвоночного канала. Этапы и технические устройства аналогичны СНМ. Методика хорошо зарекомендовала себя как средство для лечения невропатической боли, и в дополнение к влиянию на функцию мочевого пузыря у лиц с ТБСМ она перспективна в восстановлении двигательной активности, работы кишечника и сексуальной функции [56]. И это несмотря на то, что первоначально ЭЭС была направлена на модулирование возбудимости спинальных нейронных сетей для улучшения ходьбы и произвольных движений в ответ на генерируемые сенсорные сигналы при ТБСМ. ЭЭС дополнительно способствовала неожиданным улучшениям в других физиологических системах, оказывая влияние на мочеиспускание, половую функцию и терморегуляцию. Улучшения со стороны нижних мочевыводящих путей при активации пояснично-крестцового

сплетения выражались в увеличении ёмкости мочевого пузыря и снижении детрузорного давления [57, 58]. В противоположность этим данным L. Beck et al. (2021) представили два клинических случая ЭЭС. Они предупредили о том, что метод может негативно повлиять на функцию нейрогенного мочевого пузыря в виде увеличения эпизодов недержания мочи, ухудшения растяжимости и детрузорного давления [59].

Обсуждение

Нейромодуляция в урологии в основном направлена на контроль непроизвольных сокращений мочевого пузыря при нейрогенном и идиопатическом ГАМП для улучшения функции накопления. В меньшей степени она рассматривается как метод восстановления эффективного мочеиспускания при идиопатической необструктивной задержке мочи. В процессе активного изучения находится возможность воздействия на общие нервные структуры нижних мочевыводящих путей и мускулатуры тазового дна. В ненейрогенной когорте нейромодуляция по большей части не является ни новым хирургическим подходом, ни совершенно новым показанием, хотя достигаемые эффекты изменения функции мочевого пузыря могут сильно различаться при нейрогенных и ненейрогенных состояниях.

Несмотря на накопленные доказательства эффективности коррекции нарушений мочеиспускания при неврологических заболеваниях, нейромодуляция всё ещё остаётся методом терапии «off label». Основной причиной этого является отсутствие качественных рандомизированных клинических исследований. Первое, что обращает на себя внимание, — малые выборки наблюдательных и ретроспективных исследований. Набор подходящих участников для серии стимуляций действительно может быть невероятно трудоёмкой задачей с учётом маломобильности большей части пациентов. Общие реестры специализированных неврологических центров могли бы в дальнейшем облегчить отбор пациентов для когортных исследований. Сегодня даже крупные гетерогенные выборки не включают описания или показатели тяжести неврологического заболевания, что затрудняет понимание их интерпретации

и значимости. Например, при описании больных ТБСМ отсутствует описательная часть классификации полноты повреждения спинного мозга, так же не всегда определён неврологический уровень его повреждения, например, можно ожидать разный ответ на терапию у пациента с тетраплегией и параплегией. Так же не всегда проста дифференциация между нейрогенной и ненейрогенной этиологией дисфункций нижних мочевыводящих путей.

Второе — трудности с достижением правдоподобного, но неэффективного плацебо-лечения. Симуляция должна быть долговременной, воспроизводимой при каждой сессии, с имитацией ощущений, которые испытывает пациент в процессе реальной процедуры. Задача довольно специфическая технически и на данный момент не решённая в полной мере.

Лучшее и более чёткое понимание всех вовлечённых факторов, безусловно, позволит оптимизировать исходы лечения, включая наиболее подходящих кандидатов. Не для всех рассмотренных методов известны оптимальные режимы стимуляции, поскольку нет точного понимания механизма действия. Продолжают появляться противоречивые данные о различных воздействиях на рецепторные пути, а определения и описания механизмов действия обновляются. Экспериментальные животные модели могли бы помочь в подборе подходящих параметров. Для людей и животных наиболее эффективный параметр стимуляции может варьироваться от субъекта к субъекту, а параметры стимуляции, настроенные для одного аспекта мочеиспускания (например, накопления), могут быть неэффективны для другого (например, эффективного опорожнения). Остаётся определить, можно ли использовать одни и те же параметры стимуляции для лечения множественных дисфункций.

Исходя из проанализированного материала, мы видим перспективными исследования электрофизиологических биомаркеров, которые можно использовать для определения наиболее эффективного места и параметров стимуляции без необходимости истощающих функциональных оценок. Кроме того, эти исследования должны уверенно обосновать патофизиологические механизмы и специфические анатомические пути, которые активируются различ-

ными режимами нейромодуляции. Определение конкретных параметров стимуляции для восстановления целевых функций или разработка методов определения соответствующих параметров на уровне отдельных когорт пользователей приведёт к значительному клиническому эффекту и может представлять более широкую терапевтическую цель для всей популяции НДНМП.

Таким образом, нейромодуляцию можно рассматривать как междисциплинарную область, включающую, среди прочего, нейробиологию, медицину и инженерию. Устройства используемые для нейромодуляции непрерывно совершенствуются: внедряются перезаряжаемые системы, уменьшается размер генераторов и электродов, появляется возможность удалённого контроля. Технологически мы ожидаем усовершенствования совместимости всех компонентов с МРТ, бесконтактной возможностью заряда батарей. Не всегда такие сложные разработки коммерчески интересны производителям, поскольку число нуждающихся в них пациентов ограничено.

Заключение

В современной научной литературе превалирует оптимистический взгляд на применение нейромодуляции в лечении НДНМП с наибольшей доказательной базой для инвазивной сакральной и тиббиальной стимуляции. Стоит учитывать, что исследования по изучению нейромодуляции, построенные на гетерогенных популяциях, ограничены малыми размерами выборок с недостаточной описательной частью степени и тяжести неврологических заболеваний. Тем не менее, арсенал имеющихся методов лечения и многообещающие текущие результаты указывают на важность дальнейших усилий по совершенствованию технологий и клинических подходов к более широкому практическому применению методов нейромодуляции. Следует признать перспективность проведения дальнейших исследований различных методов нейромодуляции с хорошо спланированным и контролируемым дизайном с правильным таксономическим подходом и на большой когорте больных.

Литература / References

1. Gildenberg PL. History of Electrical Neuromodulation for Chronic Pain. *Pain Medicine*. 2006;7(Suppl 1):S7-S13. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00118.x>
2. Peterson JTB, Deer TR. A History of Neurostimulation. In: Deer TR, Leong MS, Buvanendran A, Gordin V, Kim PS, Panchal SJ, Ray AL (eds) *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*. Springer, New York, NY; 2013. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1560-2_56
3. Slavin KV. History of peripheral nerve stimulation. *Prog Neurol Surg*. 2011;24:1-15. <https://doi.org/10.1159/000323002>
4. North RB, Lempka SF, Guan Y, Air EL, Poree LR, Shipley J, Arle J, Rigoard P, Thomson S. Glossary of Neurostimulation Terminology: A Collaborative Neuromodulation Foundation, Institute of Neuromodulation, and International Neuromodulation Society Project. *Neuromodulation*. 2021;S1094-7159(21)06185-7. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2021.10.010>
5. Sanford MT, Suskind AM. Neuromodulation in neurogenic bladder. *Transl Androl Urol*. 2016;5(1):117-126. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.01>
6. Yaiesh SM, Al-Terki AE, Al-Shaiji TF. Neuromodulation in Urology: Current Trends and Future Applications. In: Larrivee D, Rayegani SM, editors. *Neurostimulation and Neuromodulation in Contemporary Therapeutic Practice* [Internet]. London: IntechOpen; 2020. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92287>
7. Tanagho EA. Neuromodulation and neurostimulation: overview and future potential. *Transl Androl Urol*. 2012;1(1):44-49. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2012.01.01>
8. Клинические рекомендации "Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей" (утв. Минздравом России 2020). *Clinical guidelines "Neurogenic absorption dysfunction of the urinary tract"* (approved by the Ministry of Health of Russia 2020). (In Russ.) <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-neirogennaja-disfunktsiya-nizhnikh-mochevyvodjashchikh-putei-utv-minzdravom/>
9. Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, Gousse A, Kaufman MR, Keays E, Kennelly MJ, Lemack GE, Rovner ES, Souter LH, Yang CC, Kraus SR. The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Diagnosis and Evaluation. *J Urol*. 2021;206(5):1097-1105. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002235>
10. *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology>
11. Kanjanapanang N, Chang KV. Peripheral Magnetic Stimulation. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526087/>
12. Beaulieu LD, Schneider C. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on normal or impaired motor control. A review. *Neurophysiol Clin*. 2013;43(4):251-260. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2013.05.003>
13. Phonglamai S, Pattanakuh S. Repetitive Magnetic Stimulation. In: Liao L, Madersbacher H (eds) *Neurolourology*. Springer, Dordrecht; 2019:221-229. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7509-0_26

14. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071-1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
15. Nikkola J, Holm A, Seppänen M, Joutsu T, Rauhala E, Kaipia A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Prospective Pilot Study. *Int Neurourol J.* 2020;24(2):144-149. <https://doi.org/10.5213/inj.1938258.129>
16. Nardone R, Versace V, Sebastianelli L, Brigo F, Golaszewski S, Christova M, Saltuari L, Trinka E. Transcranial magnetic stimulation and bladder function: A systematic review. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(11):2032-2037. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.08.020>
17. Cervigni M, Onesti E, Ceccanti M, Gori MC, Tartaglia G, Campagna G, Panico G, Vacca L, Cambieri C, Libonati L, Inghilleri M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic neuropathic pain in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(8):2678-2687. <https://doi.org/10.1002/nau.23718>
18. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2150-2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
19. Centonze D, Petta F, Versace V, Rossi S, Torelli F, Prosperetti C, Rossi S, Marfia GA, Bernardi G, Koch G, Miano R, Boffa L, Finazzi-Agrò E. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(2):269-71. <https://doi.org/10.1177/1352458506070729>
20. Brusa L, Finazzi Agrò E, Petta F, Sciobica F, Torriero S, Lo Gerfo E, Iani C, Stanzione P, Koch G. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2009;24(3):445-8. <https://doi.org/10.1002/mds.22434>
21. Vasquez N, Balasubramaniam V, Kuppuswamy A, Knight S, Susser J, Gall A, Ellaway PH, Craggs MD. The interaction of cortico-spinal pathways and sacral sphincter reflexes in subjects with incomplete spinal cord injury: a pilot study. *Neurourol Urodyn.* 2015;34(4):349-55. <https://doi.org/10.1002/nau.22554>
22. Бородулина И.В., Рачин А.П., Бадалов Н.Г., Гуца А.О. Периферическая ритмическая магнитная стимуляция при нейрогенных расстройствах мочеиспускания: обзор литературы и результаты клинического исследования. *Нервно-мышечные болезни.* 2017;7(2):54-66. Borodulina I.V., Rachin A.P., Badalov N.G., Goushcha A.O. Peripheral repetitive magnetic stimulation for the treatment of neurogenic urinary disorders: literature review and investigational study. *Neuromuscular Diseases.* 2017;7(2):54-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-54-66>
23. He Q, Xiao K, Peng L, Lai J, Li H, Luo D, Wang K. An Effective Meta-analysis of Magnetic Stimulation Therapy for Urinary Incontinence. *Sci Rep.* 2019;9(1):9077. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45330-9>
24. Fergany LA, Shaker H, Arafa M, Elbadry MS. Does sacral pulsed electromagnetic field therapy have a better effect than transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with neurogenic overactive bladder? *Arab J Urol.* 2017;15(2):148-152. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.01.007>
25. Niu T, Bennett CJ, Keller TL, Leiter JC, Lu DC. A Proof-of-Concept Study of Transcutaneous Magnetic Spinal Cord Stimulation for Neurogenic Bladder. *Sci Rep.* 2018;8(1):12549. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30232-z>
26. Quek P. A critical review on magnetic stimulation: what is its role in the management of pelvic floor disorders?. *Curr Opin Urol.* 2005;15(4):231-235. <https://doi.org/10.1097/01.mou.0000172395.54643.4d>
27. Kobayashi T, China T, Takazawa N, Shimizu F, Fink J, Horie S, Imai T. Therapeutic Effect of Magnetic Stimulation Therapy on Pelvic Floor Muscle Dysfunction. In: Pang R, editor. *Pelvic Floor Dysfunction - Symptoms, Causes, and Treatment* [Internet]. London: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99728>
28. Пушкарь Д.Ю., Куликов А.Г., Касян Г.Р., Куприянов Ю.А., Ромих В.В., Захарченко А.В., Воронина Д.Д., Ярустовская О.В., Зайцева Т.Н. Экстракорпоральная магнитная стимуляция нервно-мышечного аппарата тазового дна в урологической практике. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2019;18(4):264-276. Pushkar D.Y., Kulikov A.G., Kasyan G.R., Kupriyanov Y.A., Romikh V.V., Zakharchenko A.V., Voronina D.D., Yarusovskaya O.V., Zaytseva T.N. Extracorporeal magnetic stimulation of the pelvic floor neuromuscular system in urological practice. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2019;18(4):264-276. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-4-264-276>
29. Coolen RL, Groen J, Blok B. Electrical stimulation in the treatment of bladder dysfunction: technology update. *Med Devices (Auckl).* 2019;12:337-345. <https://doi.org/10.2147/MDER.S179898>
30. Ali MU, Fong KN, Kannan P, Bello UM, Kranz G. Effects of nonsurgical, minimally or noninvasive therapies for urinary incontinence due to neurogenic bladder: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223211063059. <https://doi.org/10.1177/20406223211063059>
31. Gross T, Schneider MP, Bachmann LM, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2016;69(6):1102-1111. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.010>
32. Madersbacher H. Intravesical Electrostimulation (IVES). In: Liao L, Madersbacher H (eds) *Neurourology.* Springer, Dordrecht; 2019. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7509-0_31
33. Yune JJ, Shen JK, Pierce MA, Hardesty JS, Kim J, Siddighi S. Intravesical electrical stimulation treatment for overactive bladder: An observational study. *Investig Clin Urol.* 2018;59(4):246-251. <https://doi.org/10.4111/icu.2018.59.4.246>
34. Lombardi G, Celso M, Mencarini M, Nelli F, Del Popolo G. Clinical efficacy of intravesical electrostimulation on incomplete spinal cord patients suffering from chronic neurogenic non-obstructive retention: a 15-year single centre retrospective study. *Spinal Cord.* 2013;51(3):232-237. <https://doi.org/10.1038/sc.2012.120>

35. Lombardi G, Musco S, Celso M, Ierardi A, Nelli F, Del Corso F, Del Popolo G. Intravesical electrostimulation versus sacral neuromodulation for incomplete spinal cord patients suffering from neurogenic non-obstructive urinary retention. *Spinal Cord*. 2013;51(7):571-8. <https://doi.org/10.1038/sc.2013.37>
36. Barroso U Jr, Tourinho R, Lordêlo P, Hoebeke P, Chase J. Electrical stimulation for lower urinary tract dysfunction in children: a systematic review of the literature. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(8):1429-36. <https://doi.org/10.1002/nau.21140>
37. Krivoborodov G. Percutaneous/Transcutaneous Tibial Nerve Stimulation. In: Liao L, Madersbacher H (eds) *Neurourology*. Springer, Dordrecht; 2019:285-289. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7509-0_32
38. Zecca C, Panicari L, Disanto G, et al. Posterior tibial nerve stimulation in the management of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis. *Int Urogynecol J*. 2016;27(4):521-527. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2814-6>
39. Guitynavard F, Mirmosayyeb O, Razavi ERV, Hosseini M, Hosseinabadi AM, Ghajarzadeh M, Azadvari M. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) for lower urinary tract symptoms (LUTSs) treatment in patients with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103392. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103392>
40. Gaziev G, Topazio L, Iacovelli V, Asimakopoulos A, Di Santo A, De Nunzio C, Finazzi-Agrò E. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. *BMC Urol*. 2013;13:61. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-13-61>
41. Schneider MP, Gross T, Bachmann LM, Blok BF, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Groen J, Hamid R, Karsenty G, Pannek J, Hoen L, Kessler TM. Tibial Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2015;68(5):859-67. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.001>
42. Палаткин П.П., Филатов Е.В., Бощенко В.С., Баранов А.И. Коррекция нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей в реабилитации инвалидов с травматической болезнью спинного мозга. *Политравма*. 2020;3:37-44.
Palatkin P.P. Filatov E.V. Boshchenko V.S. Baranov A.I. Treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction in rehabilitation of disabled persons with traumatic spinal cord injury. *Polytrauma*. 2020;3:37-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1819-1495-2020-10031>
43. Spinelli M, del Popolo G, Renard J, De Wachter S. Pudendal Neuromodulation. In: Liao L, Madersbacher H (eds) *Neurourology*. Springer, Dordrecht; 2019:315-319. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7509-0_38
44. Erdogru T, Onur R. Laparoscopic selective pudendal neuromodulation for neurogenic bladder: a review of literature. *Cent European J Urol*. 2020;73(1):39-41. <https://doi.org/10.5173/cej.2020.0036>
45. Wang S, Zhang S, Zhao L. Long-term efficacy of electrical pudendal nerve stimulation for urgency-frequency syndrome in women. *Int Urogynecol J*. 2014; 25(3):397-402. <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2223-7>
46. van Breda HM, Farag FF, Martens FM, Heesakkers JP, Rijkhoff NJ. Subject-Controlled, On-demand, Dorsal Genital Nerve Stimulation to Treat Urgency Urinary Incontinence; a Pilot. *Front Neurosci*. 2016;10:24. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00024>
47. Opisso E, Borau A, Rijkhoff NJ. Subject-controlled stimulation of dorsal genital nerve to treat neurogenic detrusor overactivity at home. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(7):1004-1009. <https://doi.org/10.1002/nau.22359>
48. Melgaard J, Rijkhoff N. Detecting urinary bladder contractions: methods and devices. *Journal of Sensor Technology*. 2014;4(04): 165-176. <https://doi.org/10.4236/jst.2014.44016>
49. Lee YH., Lee IS, Lee JY. Percutaneous electrical stimulation of sensory nerve fibers to improve motor function: applications in voiding dysfunction. *Curr. Appl. Phys*. 2005;5(5):542-545. <https://doi.org/10.1016/j.ccap.2005.01.027>
50. Kacker R, Das AK. Selection of ideal candidates for neuromodulation in refractory overactive bladder. *Curr Urol Rep*. 2010;11(6):372-378. <https://doi.org/10.1007/s11934-010-0137-1>
51. Gill BC, Goldman HB. Sacral neuromodulation and alterations in brain activity – discussing discrepancies. *Nat Rev Urol*. 2017;14(12):697-698. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.188>
52. van Ophoven A, Engelberg S, Lilley H, Sievert KD. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Sacral Neuromodulation (SNM) in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction (nLUTD): Over 20 Years' Experience and Future Directions. *Adv Ther*. 2021;38(4):1987-2006. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01650-9>
53. Акшулаков С.К., Кисамеденов Н.Г., Доскалиев А.Ж., Есенбаев Е.Т., Махамбетов Е.Т., Калиев А.Б., Медетов Е.Ж., Дюсембаев С.Р., Имангожаева А.Т., Мустафаев Б.С., Мустафаева А.С., Оленбай Г.И., Рыскельдиев Н.А., Тельтаев Д.К. Эффективность сакральной нейростимуляции в лечении нейрогенной дисфункции органов таза. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2020;3(60):27-39.
Akshulakov S.K., Kissamedenov N.G., Doskaliyev A.Zh., Esenbayev Y.T., Makhambetov Y.T., Kaliyev A.B., Medetov E.Zh., Dyusembayev S.R., Imangozhaeva A.T., Mustafayev B.S., Mustafayeva A.S., Olenbai G.I., Ryskeldiyev N.A., Teltayev D.K. Efficiency of sacral nerve stimulation in the treatment of neurogenic dysfunction of the pelvic organs. *Neurosurgery and neurology of Kazakhstan*. 2020;3(60):27-39. (In Russ.) https://doi.org/10.53498/24094498_2020_3_27
54. Hu M, Lai S, Zhang Y, Liu M, Wang J. Sacral Neuromodulation for Lower Urinary Tract Dysfunction in Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int*. 2019;103(3):337-343. <https://doi.org/10.1159/000501529>
55. Zhang P, Wang JY, Zhang Y, Liao L, Lv JW, Ling Q, Wei ZQ, Zhong T, Xu ZH, Wen W, Li JY, Luo DY. Results of Sacral Neuromodulation Therapy for Urinary Voiding Dysfunction: Five-Year Experience of a Retrospective, Multicenter Study in China. *Neuromodulation*. 2019;22(6):730-737. <https://doi.org/10.1111/ner.12902>
56. Steadman CJ, Grill WM. Spinal cord stimulation for the restoration of bladder function after spinal cord injury. *Healthc Technol Lett*. 2020;7(3):87-92. <https://doi.org/10.1049/htl.2020.0026>
57. Herrity AN, Aslan SC, Ugiliweneza B, Mohamed AZ, Hub-scher CH, Harkema SJ. Improvements in Bladder Function Following Activity-Based Recovery Training With Epidural Stimulation After Chronic Spinal Cord Injury. *Front Syst Neurosci*. 2021;14:614691. <https://doi.org/10.3389/fnysys.2020.614691>
58. Walter M, Lee AHX, Kavanagh A, Phillips AA, Krassioukov AV. Epidural Spinal Cord Stimulation Acutely Modulates Lower Urinary Tract and Bowel Function Following Spinal Cord Injury: A Case Report. *Front Physiol*. 2018;9:1816. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01816>

59. Beck L, Veith D, Linde M, Gill M, Calvert J, Grahn P, Garlander K, Husmann D, Lavrov I, Sayenko D, Strommen J, Lee K, Zhao K. Impact of long-term epidural electrical stimulation enabled task-specific training on secondary

conditions of chronic paraplegia in two humans. *J Spinal Cord Med.* 2021;44(5):800-805.
<https://doi.org/10.1080/10790268.2020.1739894>

Сведения об авторах

Геннадий Юрьевич Ярин — кандидат медицинских наук; врач-уролог, онколог, директор по развитию ООО «Альянс хирургов»

г. Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-2011-1253>

e-mail: 89331000333@ya.ru

Евгений Иванович Крейдin — врач-уролог департамента урологии Медицинской школы Университета Южной Калифорнии

г. Лос-Анджелес, США

<https://orcid.org/0000-0001-8207-3809>

e-mail: kreydin@usc.edu

Роман Вячеславович Салюков — кандидат медицинских наук; доцент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО РУДН

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>

e-mail: salyukov2012@yandex.ru

Елена Владимировна Касатонova — научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3279-2682>

e-mail: kasatonova@yandex.ru

Сергей Викторович Астрaков — доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

г. Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5251-5362>

e-mail: astr_sv@mail.ru

Артём Валерьевич Бершадский — кандидат медицинских наук; врач-уролог отделения медицинской реабилитации ГБУЗ СО «ЦГКБ № 6»

г. Екатеринбург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5256-8410>

e-mail: natsia@gmail.com

Инна Александровна Вильгельми — гинеколог, онколог, генеральный директор ООО «Альянс хирургов»

г. Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7769-6147>

e-mail: vilgelmi@ngs.ru

Андрей Иванович Шевела — доктор медицинских наук, профессор; заместитель директора по научной работе ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН

г. Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-3164-9377>

e-mail: info@cnmt.ru

Information about the authors

Gennadiy Yu. Yarin — M.D., Cand.Sc.(Med); Development Director, Urologist, Oncologist, «Alliance of Surgeons» LLC Novosibirsk, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2011-1253>

e-mail: 89331000333@ya.ru

Evgeniy I. Kreydin — M.D.; Urologist, Department of Urology, Keck School of Medicine, University of Southern California

Los Angeles, USA

<https://orcid.org/0000-0001-8207-3809>

e-mail: kreydin@usc.edu

Roman V. Salyukov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia (RUND University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>

e-mail: salyukov2012@yandex.ru

Elena V. Kasatonova — Researcher, Assoc.Sc., Division of Andrology and Human Reproduction, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3279-2682>

e-mail: kasatonova@yandex.ru

Sergey V. Astrakov — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent); Head, Dept. of Anesthesiology and Intensive Care, Novosibirsk State Medical University

Novosibirsk, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5251-5362>

e-mail: astr_sv@mail.ru

Artem V. Bershadsky — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Division of Medical Rehabilitation, Yekaterinburg Central City Clinical Hospital No. 6

Yekaterinburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5256-8410>

e-mail: natsia@gmail.com

Inna A. Vilgelmi — M.D.; CEO, Gynecologist, Oncologist, «Alliance of Surgeons» LLC Novosibirsk, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7769-6147>

e-mail: vilgelmi@ngs.ru

Andrey I. Shevela — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Deputy Director for Science, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine —the Siberian Branch of the RAS Novosibirsk, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-3164-9377>

e-mail: info@cnmt.ru



Бесшовная резекция почки

© Сергей В. Шкодкин^{1, 2}, Юрий Б. Идашкин², Мохаммед З. А. А. Зубайди¹,
Анатолий Д. Кравец³, Абдулло Ф. Хусейнзода¹, Жехад К. Аскари¹,
Евгений Г. Пономарев¹, Владислав Ю. Нечипоренко¹, Кирилл С. Шкодкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России

308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

² ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

308007, Россия, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

³ ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21 г. Уфы»

450071, Россия, г. Уфа, Лесной проезд, д. 3

Аннотация

Введение. Опыт почечной хирургии показал клиническую целесообразность сохранения функционирующей почечной паренхимы и патогенетическую обоснованность органосохраняющих операций при почечно-клеточном раке (ПКР).

Цель исследования. Провести анализ доступных научных публикаций, посвящённых нефронсберегающей хирургии (НСХ) без использования хирургического шва почки или так называемой ренорафии.

Материалы и методы. Нами проведён поиск в базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane Library и Scopus без временных ограничений. Всего в базах данных обнаружено 19365 публикаций, включая 71 рандомизированное контролируемое клиническое исследование, 987 обзоров, из которых 168 имели систематический характер, а 2 были выполнены на основании Cochrane Library. В данный обзор включены публикации, посвящённые технике НСХ пациентов с ПКР без наложения хирургического шва, при формальном анализе публикаций исключены клинические наблюдения и материалы тезисов. Таким образом, в анализ отобраны 132 публикации, которые представлены ниже самостоятельно либо включёнными в ранее проведённые литературные обзоры. Имеющиеся для анализа исследования были достаточно разнородны по группам пациентов, критериям включения и контрольным точкам, что не позволило провести метаанализ представленных данных.

Результаты. Попытка отказа от принципа ушивания почки после резекции была реализована с помощью способов гемостаза, основанных на действии физических факторов. Вместе с тем кажущаяся на первый взгляд ценность какого-либо одного из способов не показала в НСХ очевидных однозначных преимуществ, достижение которых однозначно снизило бы остроту проблематичности вопроса на современном этапе. Значимыми предпосылками подобного состояния проблемы следует считать моноцентрический характер большинства исследований и сравнительно небольшой опыт применения тех или иных способов или их сочетаний. С учётом вышесказанного трудно не согласиться с утверждением о том, что большое число различных способов гемостаза, применяемых в НСХ, представляется не только следствием неустанных поисков клиницистами новых возможностей, но и реального отсутствия универсальных технологий.

Заключение. Анализ преимуществ и недостатков способов окончательного гемостаза при НСХ у больных локализованными формами ПКР свидетельствует о нерешённости этой проблемы и необходимости дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак почки; почечно-клеточный рак; резекция почки; нефрон-сберегающая хирургия; кровотечение; осложнения

Аббревиатуры: лапароскопическая резекция почки (ЛРП); микроволновая коагуляция (МВК); нефронсберегающая хирургия (НСХ); органосохраняющая операция (ОСО); почечно-клеточный рак (ПКР); резекция почки (РП); радиочастотная коагуляция (РЧК)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** С.В. Шкодкин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование, научное руководство; Ю.Б. Идашкин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи; М.З.А.А. Зубайди, А.Ф. Хусейнзода, Ж.К. Аскари, Е.Г. Пономарев — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных; А.Д. Кравец, В.Ю. Нечипоренко, К.С. Шкодкин — анализ данных, критический обзор, написание текста рукописи. ✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей

Валентинович Шкодкин; e-mail: shkodkin-s@mail.ru Поступила в редакцию: 12.07.2022. Принята к публикации: 13.09.2022. Опубликовано: 26.09.2022. Для цитирования: Шкодкин С.В., Идашкин Ю.Б., Зубайди М.З.А.А., Кравец А.Д., Хусейнзода А.Ф., Аскари Ж.К., Пономарев Е.Г., Нечипоренко В.Ю., Шкодкин К.С. Бесшовная резекция почки. Вестник урологии. 2022;10(3):122-132. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-122-132.

Sutureless partial nephrectomy

© Sergey V. Shkodkin^{1,2}, Yuri B. Idashkin², Mohammed Z. A. A. Zubaidi¹, Anatoly D. Kravets³, Abdullo F. Khuseinzoda¹, Zehad K. Askari¹, Evgeny G. Ponomarev¹, Vladislav Y. Nechiporenko¹, Kirill S. Shkodkin¹

¹ Belgorod State National Research University
85 Victory St., Belgorod, 308015, Russian Federation

² St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital
8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russian Federation

³ Ufa City Clinical Hospital No. 21
3 Lesnoy Dr., Ufa, 450071, Russian Federation

Abstract

Introduction. A century and a half of experience in renal surgery has shown the clinical feasibility of preserving a functioning renal parenchyma and the pathogenetic validity of nephron-sparing surgery (NSS) in renal cell carcinoma (RCC).

Objective. To analyze the available scientific publications on nephron-sparing sutureless kidney surgery or without so-called renorrhaphy.

Materials and methods. We have searched the eLibrary, PubMed, Cochrane Library and Scopus databases without time limits. A total of 19365 publications were found in the databases, including 71 randomized controlled clinical trials, 987 reviews of which 168 were systematic and 2 were performed based on data from the Cochrane Library. This review includes publications on the sutureless NSS technique in patients with RCC; clinical cases and abstracts were excluded from the formal analysis of publications. Thus, 132 publications were selected for the analysis, which are presented in the following independently or included in previous literature reviews. The studies available for analysis were quite heterogeneous in terms of patient groups, inclusion criteria, and control points, which did not allow for a meta-analysis of the data presented.

Results. An attempt to abandon the principle of kidney suturing after partial nephrectomy was implemented using methods of hemostasis based on the action of physical factors. At the same time, the value of any one of the methods that seemed at first glance did not show obvious unequivocal advantages in the NSS, the achievement of which would unequivocally reduce the severity of the problematic issue at the present stage. Significant prerequisites for such a state of the problem should be considered the monocentric nature of most studies and relatively little experience in the application of certain methods or their combinations. In the aspect of the foregoing, it is difficult to disagree with the statement that many different methods of hemostasis used during NSS appear not only to be the result of the tireless search for new opportunities by clinicians, but also the real lack of universal technologies.

Conclusion. An analysis of the advantages and disadvantages of the final hemostasis methods during NSS in patients with localized RCC indicates that this problem has not been solved and requires further research.

Keywords: renal cancer; renal cell carcinoma; partial nephrectomy; nephron-sparing surgery; bleeding; complications

Abbreviations: laparoscopic partial nephrectomy (LPN); microwave coagulation (MWC); nephron-sparing surgery (NSS); organ-preserving operation (OPO); renal cell carcinoma (RCC); partial nephrectomy (PN); radiofrequency coagulation (RFC)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** S.V. Shkodkin — research concept, research design development, data analysis, scientific editing, supervision, drafting the manuscript; Yu.B. Idashkin — research concept, research design development, data analysis, drafting the manuscript; M.Z.A.A. Zubaidi — data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; A.D. Kravets — data analysis, critical review, drafting the manuscript; A.F. Khuseinzoda, Zh.K. Askari, E.G. Ponomarev — literature review, data acquisition, data analysis; V.Yu. Nechiporenko, K.S. Shkodkin — data analysis, critical review, drafting the manuscript. ✉ **Corresponding author:** Sergey Valentinovich Shkodkin; e-mail: shkodkin-s@mail.ru **Received:** 07/12/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Shkodkin S.V., Idashkin Yu.B., Zubaidi M.Z.A.A., Kravets A.D., Khuseynzoda A.F., Askari Zh.K., Ponomarev E.G., Nechiporenko V.Yu., Shkodkin K.S. Sutureless partial nephrectomy. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):122-132. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-122-132.

Введение

Опыт почечной хирургии показал клиническую целесообразность сохранения функционирующей почечной паренхимы и патогенетическую обоснованность органосохраняющих операций (ОСО) при различных заболеваниях почек [1, 2]. Число таких вмешательств в последние годы прогрессивно увеличивается [2, 3]. Вероятно, эти утверждения следует признать особенно актуальными в отношении такой значимой в урологии и онкологии патологии, как почечно-клеточный рак (ПКР), частота обнаружения которой у взрослых может достигать 3,0 – 4,0% [4]. Нефрон-сберегающая хирургия (НСХ) при локализованной форме ПКР сегодня, обеспечивая весьма удовлетворительные долгосрочные онкологические результаты, стремительно развивается [2, 5]. Достижения в этой области становятся предметом многочисленных исследований, критически переосмысливаются, что даже в ближайшей перспективе может стать дополнительным аргументом для более широкого практического использования ОСО у больных локализованной формой ПКР [2, 5].

Первичной целью НСХ почки при её опухолевом поражении являются сопоставимые с радикальной нефрэктомией онкологические результаты. Эффективность НСХ у категории больных с опухолями до 4 см фактически не отличается от выживаемости и факторах риска смерти после радикальной нефрэктомии при длительной медиане наблюдения [2, 6, 7]. Отсроченные результаты наблюдения за пациентами, перенёсшими резекцию по поводу T1b-3a, недоступны. Вторичной целью выполнения НСХ является сохранение большего объёма паренхимы почки, обеспечивающего достижение лучших (в сравнении с нефрэктомией) функциональных результатов [8 – 10].

Ренорафия, как метод остановки интраоперационного кровотечения при ОСО у больных ПКР при большом числе возможных преимуществ (в первую очередь, вероятности достижения радикального гемостаза), очевидно, обладает и определёнными недостатками. К их числу следует в первую очередь отнести факт потери части функционирующей паренхимы в результате собственно ушивания, что наряду с другими факторами ишемического генеза способствует в отдалённой перспективе формированию ХПН и, как следствие, сни-

жению качества жизни [3, 6, 7]. Разработка способов гемостаза, лишённых данного недостатка, способствовала бы снижению частоты использования ренорафии у подобной категории больных, благодаря чему РП могла бы стать оперативным вмешательством с максимально возможным органосохраняющим эффектом [11].

Цель исследования. Провести анализ доступных научных публикаций, посвящённых нефрон-сберегающей хирургии без использования хирургического шва почки или так называемой ренорафии.

Материалы и методы

При работе над последним мы ориентировались на рекомендации для составления обзоров по медицинской тематике «The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews», разработанные Enhancing the Quality and Transparency of Health Research [12].

Нами проведён поиск в базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane Library и Scopus без временных ограничений. В качестве поисковых запросов использованы следующие ключевые слова: «почечно-клеточный рак», «гипернефрома», «ПКР», «резекция почки», «нефрэктомия», «нефрон-сберегающая хирургия», «renal cell carcinoma», «hypernephroma», «RCC», «partial nephrectomy», «nephrectomy», «nephron-sparing surgery». Всего в базах данных по этим запросам обнаружено 19365 публикаций, включая 71 рандомизированное контролируемое клиническое исследование, 987 обзоров, из которых 168 имели систематический характер, а 2 были выполнены на основании данных Cochrane Library. В данный обзор включены публикации, посвящённые технике органосохраняющего хирургического лечения пациентов с почечно-клеточным раком без наложения хирургического шва, при формальном анализе публикаций исключены клинические наблюдения и материалы тезисов. Таким образом, в анализ отобраны 132 публикации, которые представлены ниже самостоятельно, либо включёнными в ранее проведённые литературные обзоры.

Результаты

Попытка отказа от принципа ушивания почки после резекции была реализована с помощью способов гемостаза, основанных на действии физических факторов [13 – 15].

Первоначально таким способом послужила электрокоагуляция (ЭК) резецированной поверхности ткани почки. Моно- и биполярная ЭК отличаются простотой использования, широкой доступностью, однако их негативными качествами называют риск формирования обширной и, как правило, трудно контролируемой зоны некроза [13, 16]. Максимально возможной признаётся коагуляция сосудов менее 1,5 мм при монополярной и менее 2 мм при биполярной ЭК [13, 14, 17]. Монополярная ЭК также может приводить к различным повреждениям органов и тканей, отдалённых от зоны оперативного вмешательства [17, 18]. F. Zhang et al. (2021) в проспективном анализе на 379 пациентах показали сопоставимую эффективность монополярной коагуляции в сравнении с ушиванием почечной паренхимы. Нужно отметить, что медиана максимального размера и морфометрический индекс RENAL в группах наблюдения были сопоставимы и составили 3 см и 6 баллов соответственно, а у $\frac{2}{3}$ пациентов основной группы после коагуляции был использован N-бутилцианоакрилат на резецированную поверхность [18]. Однако этими же авторами при выполнении резекции почки у 142 пациентов с опухолями менее 2 см и низким нефрометрическим индексом была показана достаточная эффективность только монополярной коагуляции без применения N-бутилцианоакрилата [19].

Биполярная ЭК при РП в эксперименте приводила к некрозу ткани глубиной до 2 – 4 мм, что, по мнению исследователей, может стать предпосылкой вторичных геморрагий и мочевых свищей. Помимо этого, в 17% вмешательств приходилось прибегать к дополнительным способам гемостаза [20]. Клиническое применение биполярной ЭК сопряжено с так называемым «мягким» её режимом. Такой подход активно использован как при открытом, так и при лапароскопическом и роботическом доступе к почке [21 – 23]. А.К. Носов и соавт. (2017), выполняя лапароскопическую резекцию почки без пережатия почечной артерии и дополняя «мягкую» ЭК нанесением на раневую поверхность клея «Evicel™» («Omrrix biopharmaceuticals, Ltd.», Ramat Gan, Israel) не получили значимых различий по объёму кровопотери, необходимости гемотрансфузии и частоте послеоперационных кровотечений в сравнении с лигатурным способом закрытия почечной раны. Также

не было зарегистрировано формирования мочевых свищей и имело место более значимое сохранение функции почки в группе без наложения шва на паренхиму [22].

Определённый оптимизм вызывает применение компьютер-контролируемой биполярной диатермической системы «LigaSure™» («ValleyLab Inc.», «Medtronic-Covidien», Dublin, Ireland) принцип действия которой заключается в дозировании энергии в зависимости от ситуационного тканевого импеданса [17]. В числе её преимуществ, в том числе при РП, первоначально называли возможность коагуляции сегментарных артерии почки [24] и значительное уменьшение зоны некроза [25]. После идентификации сосудов удаляемого сегмента почки производили их раздельное пересечение при помощи аппарата биполярной коагуляции «LigaSure™» [26]. Благодаря воздействию циклично подаваемого высокочастотного переменного тока в условиях поддерживаемого механического сжатия располагающихся между браншами инструмента тканей возникает своеобразный эффект их «заваривания». При этом система контролирует исходный и текущие импедансы тканей в зоне воздействия, пересечение тканей производится хирургом по команде системы после завершения гемостаза. Своеобразный алгоритм позволяет отказаться от попеременного использования биполярного коагуляционного зажима и обычных ножниц, способствуя уменьшению длительности времени коагуляции и пересечения тканей и сосудов. Хирург, используя биполярную диатермическую систему «LigaSure™», способен остановить кровотечение при наличии в ране сосудов диаметром до 7 мм, что признаётся достаточным практически во всех случаях рассечения паренхимы почки. Использование аппарата «LigaSure™» для обработки сосудов удаляемого почечного сегмента позволило полностью отказаться от применения иных методов лигирования сосудов, уменьшить длительность этапа достижения гемостаза, повысить степень его надёжности, избежать повреждения близлежащих анатомических структур, реже прибегать к использованию ножниц, минимизировав количество манипуляций и риск ранения почечных сосудов [17, 26].

В качестве альтернативного метода рассматривают микроволновую коагуляцию (МКК): опыт 121 РП с МКК-гемостазом по-

казал отсутствие влияния метода на частоту рецидива, а также выживаемость при наблюдении в течение пяти лет [27 – 29]. Выполнив 34 ОРП, Y. Matsui et al. (2002) подчеркнули высокую эффективность MBK-гемостаза при клиновидных РП небольшого объема без пережата сосудиистой ножки, однако в отношении новообразований большего размера и комбинированной диссекции (MBK + рассечение) гемостатического эффекта одного рассматриваемого метода было недостаточно [30]. При MBK-гемостазе у больных со сравнительно небольшими новообразованиями отмечена потеря части функционирующей паренхимы в объеме 4,0 – 10,0% через месяц после РП [31]. MBK в сравнении с традиционной диссекцией на фоне холодовой ишемии и последующим ушиванием способствовала существенно более значимому апоптозу клеток почечной паренхимы в ходе выполнения ЛРП [32]. В.М. Попков и соавт. (2013) недостатками MBK считают сравнительно неудовлетворительный гемостатический эффект в отношении сосудов диаметром более 0,1 см, значимый некроз паренхимы, высокий риск формирования мочевых фистул; специфическим для методики осложнением признают вероятность развития стриктур верхних мочевых путей. Единственным показанием для использования MBK, по мнению этих авторов, являются новообразования периферической локализации диаметром < 2 см, максимальном отдалённых от ЧЛС, при которых РП носит фактически характер краевой. Помимо этого, указывается на существующее мнение о неприемлемости использования в почечной хирургии MBK как таковой [25]. В качестве иной альтернативы MBK рассматривается криокоагуляция [33, 34] и радиочастотная коагуляция (РЧК) [33 – 35]. J. Sprunger и D. Harrel (2005), выполняя в эксперименте последовательно ЛРП с РЧК-гемостазом, а затем открытую резекцию почки контратерально, показали, что макроскопически глубина некроза составила 2 – 3 мм, а микроскопически — до 8 мм. Контроль интраоперационной температуры паренхимы в зоне РЧК показал значительные её колебания, определяемые расстоянием от точки приложения рабочего элемента коагулятора; в отдалённом периоде отмечались фиброз и дистрофия. Авторы отметили превосходный гемостатический эффект, указав, однако, на риск

формирования мочевых фистул [35]. Первые позитивные экспериментальные результаты позволили успешно применить этот способ гемостаза в клинике D.S. Herell и B.M. Levin (2005). Аналогичные данные получили Y.H. Tan et al. (2004), применив РЧК в качестве единственного способа достижения гемостаза при ЛРП по поводу небольших экзофитных новообразований, не прибегая при этом к блокаде кровотока по стволу сосудов [36].

Бесконтактное резание и коагуляция в среде аргона, как считают, могут использоваться для РП [25], но, помимо формирования зоны некроза 2 – 5 мм и невозможности коагуляции сосудов диаметром более 1 мм, представляют потенциальную опасность в плане развития газовой эмболии [37, 38]. Имеется также опыт использования хирургических лазеров: V. Arkhipova et al. (2020) и O.N. Gofrit (2012), применяя при РП высокоинтенсивный лазер в эксперименте, отметили возможность биполярной коагуляции артерий диаметром до 2 мм и вен диаметром до 5 мм, не наблюдая послеоперационных кровотечений [39, 40]. Различные режимы неодимового лазера, в частности, фокусированный луч, демонстрируя удовлетворительный гемостатический эффект, отличаются задымлением операционного поля и феноменом вскипания коагулируемой ткани, и, как результат, прогрессирующим в динамике некрозом ткани глубиной до нескольких миллиметров [25, 39, 40]. Более щадящее действие характерно для низкоинтенсивных хирургических лазеров. A. Moinzadeh et al. (2005) выполнили серию клиновидных ЛРП у телят и достигли удовлетворительного гемостаза только с помощью одного лазера на основе титанилфосфата калия без каких-либо адъювантных швов и биоматериалов в условиях сохранённого почечного кровотока [41]. J.K. Anderson et al. (2007) при экспериментальных ЛРП в объёме около 25% паренхимы тем же лазером в условиях окклюзии почечного кровотока достигли окончательного гемостаза, завершив вмешательство и отметив при этом, что скорость резекции ограничивалась не диссекцией или быстротой остановки кровотечения, а степенью задымления операционного пространства [42]. Гистологический анализ демонстрировал формирование минимальной (около 1 мм) зоны некроза после аналогичных операций у свиней [43]. Низкоэнергетический лазер

оказался эффективным в устранении кровотечения из междольковых артерий, но способствовал экстравазации мочи и формированию урином в хроническом эксперименте [44]. Высокая (до 60,0%) вероятность этого осложнения подчёркивается и другими исследователями [25], что вместе с указаниями на риск послеоперационных кровотечений ограничивает применение таких лазеров как монометода достижения гемостаза при РП. Основным показанием для последнего, как и для ряда вышеназванных способов, основанных на физических факторах, называют сравнительно малые новообразования периферической локализации и интактность элементов ЧЛС [44].

При РП использовался также гемостатический эффект механических колебаний ультразвуковой частоты, в частности гармонический скальпель и высокоинтенсивную ультразвуковую кавитационную диссекцию. Использование гармонического скальпеля в эксперименте при сохранённом кровоснабжении почки характеризовалось развитием значимого (умеренного и более) кровотечения в 9% случаев клиновидной и 25% случаев полюсной РП, исследователи сделали вывод о прямой зависимости эффективности методики от степени хирургической агрессии и необходимости дополнительных гемостатических мероприятий при выполнении более объёмных РП [45, 46]. Применение высокоинтенсивной ультразвуковой кавитационной диссекции при РП в эксперименте при стабильном гемостатическом эффекте сопровождалось некрозом паренхимы глубиной до нескольких десятков миллиметров [47, 48], что, возможно, послужило причиной развития экстравазации мочи в послеоперационном периоде в четверти наблюдений [47]. Водоструйную диссекцию отличают минимальная травматизация паренхимы и других анатомических структур почки, отсутствие термического повреждения ткани и значимого некроза, но в силу минимального действия на рассечённые при РП сосуды требуются дополнительные гемостатические мероприятия (ЭК или клипирование) [25, 49]. Вместе с тем имеется утверждение, что в целом эффективность способов гемостаза, основанных на действии физических факторов, не превосходит эффективность ренорафии [50]. Вероятно, отсутствие попыток многоцентровых исследований со стандартизированными усло-

виями их применения, относительная малочисленность сообщений о сравнительном использовании технологий с сопоставимыми физическими параметрами не добавляют клиницистам решимости рассматривать какой-либо из них в качестве приемлемого стандарта окончательного гемостаза при РП.

Эти обстоятельства послужили побудительными мотивами для идеи комбинирования различных способов гемостаза в НСХ ПКР как предпосылки повышения эффективности окончательной остановки интраоперационного кровотечения в целом [51]. Например, К. Ogan et al. (2003) в эксперименте при ЛРП достигали окончательный гемостаз и герметизировали компрометированную ЧЛС путём лазерной коагуляции импульсным диодным лазером, используя в качестве присадочного агента 50% раствор альбумина, не наблюдая формирования урином или вторичных кровотечений в послеоперационном периоде [52].

Т. Namasaki et al. (2004) применили микроволновую коагуляцию вместе с наложением гемостатических швов и биологического клея у 11 пациентов с опухолью почки. Средний размер опухоли — 2,5 см, опухоль располагалась в нижнем полюсе и среднем сегменте почки. Коагуляцию проводили в 6 – 7 мм от края опухоли [53]. Зона вторичного коагуляционного некроза составила 7 – 10 мм, осложнения были отмечены у 8% пациентов с образованием мочевого свища [53]. Н.А. Мамедкасимов и соавт. (2020) использовали однорядный шов (43,6%), двурядный шов (33,7%) и биполярную коагуляцию (22,7%), комбинируя эти способы с использованием гемостатического материала (соответственно 64,8%, 67,3% и 51,4% наблюдений из каждой группы). Авторы отметили послеоперационное кровотечение, послужившее показанием к селективной эмболизации в 1,2% случаев однорядного шва без гемостатического материала и 2,7% — биполярной ЭК с гемостатическим материалом, гемотрансфузия потребовалась в 1,4% случаев однорядного шва без гемостатического материала [51]. Следует сказать, что с целью формирования «сухого» поля в 34,4% случаев предварительно перед выполнением РП выполнялось интрапаренхиматозное клипирование сосудов (применялись многозарядный клиппаппликатор с механической подачей титановых лигатурных клипс и однозарядный клиппаппликатор для наложения клипс, имеющих двойное строе-

ние, что уменьшало риск проскальзывания ткани), один сосуд был клипирован у 7,3%, два — у 15,4 % больных, максимальное число клипс достигало восьми [51].

Обсуждение

Наиболее обоснованными современными тактическими принципами НСХ при ПКР следует признать возможность дифференцированного подхода к выбору способов гемостаза и принцип комбинирования вышеописанных способов. Так, гемостаз при сравнительно небольших новообразованиях периферической локализации может быть достигнут путём применения только коагуляции или сочетания электрокоагуляции с локальным химическим или биологическим гемостазом [50, 54, 55], а резекция сравнительно больших или центрально расположенных новообразований предполагает, как правило, сочетание вышеописанных методов ренорафии с фиксацией швов [54, 55]. Центральная или воротная локализация новообразования признается технически самой сложной, требуя иногда как комбинации различных техник диссекции ткани, так и различных способов гемостаза [56]. Рациональная комбинация различных способов гемостаза [55, 56] и в целом сочетание такого подхода с комплексной противоопухолевой протекцией при условии оценки его размера, уточнении особенностей ангиоархитектоники и факта комприметации ЧЛС позволит индивидуализировать тактику ОСО, став предпосылкой её истинной

персонификации [51, 56]. Подобная мера оптимизации НСХ может позволить существенно улучшить хирургические и онкологические результаты лечения больных локальной формой ПКР.

Вместе с тем кажущаяся на первый взгляд ценность какого-либо одного из вышеперечисленных способов, возможно, адаптированного и признанного золотым стандартом в иной области хирургии, не показала в НСХ очевидных однозначных преимуществ, достижение которых безоговорочно снизило бы градус проблематичности вопроса на современном этапе. Значимыми предпосылками подобного состояния проблемы следует считать моноцентрический характер большинства исследований и сравнительно небольшой опыт применения тех или иных способов или их сочетаний. В аспекте вышесказанного трудно не согласиться с утверждением о том, что большое число различных способов гемостаза, применяемых в хирургии, представляется не только следствием неустанных поисков клиницистами новых возможностей, но и реального отсутствия универсальных технологий [17].

Заключение

Анализ преимуществ и недостатков вышеперечисленных способов окончательного гемостаза при РП у больных локализованными формами ПКР свидетельствует о нерешённости этой проблемы и необходимости дальнейших исследований.

Литература / References

1. Носов А.К., Лушина П.А., Петров С.Б. Лапароскопическая резекция почки без ишемии и без наложения гемостатического шва на зону резекции у пациентов с раком почки. *Урологические ведомости*. 2016;6(5):76-77. Nosov A.K., Lushina P.A., Petrov S.B. Laparoskopicheskaya rezekciya pochki bez ishemii i bez nalozheniya gemostaticheskogo shva na zonu rezekcii u pacientov s rakom pochki. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(5):76-77. (in Russ.) eLIBRARY ID: 26291166 EDN: WDIOOX
2. Nabi G, Cleves A, Shelley M. Surgical management of localised renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD006579. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006579.pub2>
3. Шорманов И.С., Лось М.С. Анализ отдаленных результатов протективной терапии послеоперационного периода резекции почки по поводу почечно-клеточного рака. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017;(4):28-33. Shormanov I.S., Los' M.S. Analysis of long-term results of protective therapy during the post-operative period after kidney resection due to renal cell carcinoma. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2017;(4):28-33. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32362467 EDN: YNJPGK
4. Филимонова Е.С., Алешкевич А.И. Эпидемиология почечно-клеточного рака и современные подходы к патоморфологической классификации опухолей уrogenитальной системы (обзор литературы). *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2020;2(103):34-40. Filimonova E.S., Aleshkevich A.I. Epidemiology of renal cell carcinoma and modern approaches to pathomorphological classification of urogenital system's tumors (literature review). *Issues of organization and information health*. 2020;2(103):34-40. (In Russ.) eLIBRARY ID: 43310262 EDN: SCRAKR

5. Шкодкин С.В., Идашкин Ю.Б., Фиронов С.А., Фентисов В.В., Удовенко А.Н. Открытая резекция почки при почечно-клеточном раке. *Вестник урологии*. 2018;6(2):54-61. Shkodkin S.V., Idashkin Yu.B., Fironov S.A., Fentisov V.V., Udovenko A.N. Kidney open resection in renal cell carcinoma. *Urology Herald*. 2018;6(2):54-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-54-61>
6. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2007;51(6):1606-15. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.11.013>
7. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Moeckel M, Becht E. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology*. 2003;62(5):814-20. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00687-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00687-3)
8. Сангинов Д.Р., Зикрияходжаев Д.З., Саидов Х.М., Нажмидинов А.Х., Мухиддинов У.Р. Хирургическая тактика при почечно-клеточном раке. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2021;(3):72-77. Sanginov D.R., Zikriyakhodjaev D.Z., Saidov H.M., Nazhimidinov A.H., Muhiddinov U.R. Surgical tactics in renal-cell carcinoma. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravooxraneniya*. 2021;(3):72-77. (In Russ.) eLIBRARY ID: 47460381 EDN: WCMVYB
9. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*. 2017;71(4):606-617. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.060>
10. Shah PH, Moreira DM, Patel VR, Gaunay G, George AK, Alom M, Kozel Z, Yaskiv O, Hall SJ, Schwartz MJ, Vira MA, Richstone L, Kavoussi LR. Partial Nephrectomy is Associated with Higher Risk of Relapse Compared with Radical Nephrectomy for Clinical Stage T1 Renal Cell Carcinoma Pathologically Up Staged to T3a. *J Urol*. 2017;198(2):289-296. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.012>
11. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Сирота Е.С., Шпот Е.В., Проскура А.В. Методы гемостаза при проведении лапароскопической резекции почки. *Урология*. 2014;(4):90-95. Alyaev Yu.G., Bezrukov E.A., Sirota E.S., Shpot E.V., Proskura A.V. Methods of hemostasis in laparoscopic partial nephrectomy. *Urologiya*. 2014;(4):90-95. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22370378 EDN: SVNUTN
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
13. Guo Q, Lin Y, Zhang C, Guo Y, Long Y, Leng F, Gao J, Cheng Y, Yang L, Du L, Liao G, Huang. Hemostatic Agent May Improve Perioperative Outcomes in Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol Int*. 2022;106(4):352-359. <https://doi.org/10.1159/000518125>
14. Aykan S, Temiz MZ, Ulus I, Yilmaz M, Gonultas S, Suzan S, Semercioz A, Muslumanoglu AY. The Use of Three Different Hemostatic Agents during Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Comparison of Surgical and Early Renal Functional Outcomes. *Eurasian J Med*. 2019;51(2):160-164. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.18293>
15. Walters RC, Collins MM, L'Esperance JO. Hemostatic techniques during laparoscopic partial nephrectomy. *Curr Opin Urol*. 2006;16(5):327-31. <https://doi.org/10.1097/01.mou.0000240303.88508.6c>
16. Попков В.М., Потапов Д.Ю., Понукалин А.Н. Способы гемостаза при резекции почки. *Новости хирургии*. 2012;20(2):85-95. Popkov V.M., Potapov D.Yu., Ponukalin A.N. Hemostasis methods at kidney resection. *Surgery news*. 2012;20(2):85-95. (In Russ.) eLIBRARY ID: 17772881 EDN: OYYALL
17. Пучков К.В., Иванов В.В. *Технология дозированного лигирующего электротермического воздействия на этапах лапароскопических операций*. Москва: Медпрактика-М; 2005. Puchkov K.V., Ivanov V.V. *Tekhnologiya dozirovannogo ligiruyushchego elektrotermicheskogo vozdeystviya na etapah laparosokpicheskikh operacij*. Moscow: Medpraktika-M; 2005. (In Russ.)
18. Zhang F, Gao S, Zhao Y, Wu B, Chen X. Comparison of Sutureless and Conventional Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Propensity Score-Matching Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:649356. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.649356>
19. Zhang F, Gao S, Chen XN, Wu B. Clampless and sutureless laparoscopic partial nephrectomy using monopolar coagulation with or without N-butyl-2-cyanoacrylate. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1614-8>
20. Rossi P, Bove P, Montuori M, De Majo A, Ricciardi E, Mattei M, Bernardini R, Calzetta L, Mauti P, Intini L, Quattrini V, Chiaramonte C, Vespasiani G. Partial nephrectomy using radiofrequency incremental bipolar generator with multi electrode probe: experimental study in bench pig kidneys. *BMC Urol*. 2014;14:7. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-7>
21. Guillonneau B, Bermúdez H, Gholami S, El Fettouh H, Gupta R, Adorno Rosa J, Baumert H, Cathelineau X, Fromont G, Vallancien G. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. *J Urol*. 2003;169(2):483-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000045225.64349.bf>
22. Носов А.К., Лушина П.А., Петров С.Б., Воробьев А.В., Калинин П.С., Мищенко А.В. Сравнение лапароскопической резекции почки при опухолевом поражении с наложением и без наложения гемостатического шва. *Вопросы онкологии*. 2017;63(2):281-286. Nosov A.K., Lushina P.A., Petrov S.B., Vorobiev A.V., Kalinin P.S., Mishchenko A.V. Comparison of laparoscopic resection of the kidney in renal tumors with and without the application of a hemostatic suture. *Problems in oncology*. 2017;63(2):281-286. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-281-286>

23. Hongo F, Kawauchi A, Ueda T, Fujihara-Iwata A, Nakamura T, Naya Y, Kamoi K, Okihara K, Miki T. Laparoscopic off-clamp partial nephrectomy using soft coagulation. *Int J Urol.* 2015;22(8):731-4. <https://doi.org/10.1111/iju.12808>
24. Sengupta S, Webb DR. Use of a computer-controlled bipolar diathermy system in radical prostatectomies and other open urological surgery. *ANZ J Surg.* 2001;71(9):538-40. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1622.2001.02186.x>
25. Попков В.М., Потапов Д.Ю., Понукалин А.Н., Дурнов Д.А. Методы окончательной остановки кровотечения из паренхимы почки. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* 2013;3(4):869-875. Попков В.М., Potapov D.Yu., Ponukalin A.N., Durnov D.A. Methods of the final bleedings stoppage from kidney parenchyma. *Bulletin of medical internet conferences.* 2013;3(4):869-875. (In Russ.) eLIBRARY ID: 18973240 EDN: PZEFZ
26. Малашенко А.С., Поддубный И.В., Файзулин А.К., Федорова Е.В., Толстов К.Н., Петрова М.Г. Сравнительный анализ результатов лапароскопической и открытой геминефрэктомии у детей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014;(10):68-72. Malashenko A.S., Poddubny I.V., Faizulin A.K., Fedorova E.V., Tolstov K.N., Petrova M.G. Laparoscopic and open heminephrectomy in children: results comparison. *Pirogov russian journal of surgery.* 2014;(10):68-72. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22604372 EDN: TAQYFF
27. Fujimoto K, Tanaka N, Hiraio Y. [Partial nephrectomy for renal cell carcinoma using a microwave tissue coagulator-postoperative recurrence and renal function]. *Hinyokika Kyo.* 2005;51(8):511-5. (In Japanese) PMID: 16164265
28. Сафронова Е.Ю., Нюшко К.М., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Поляков В.А., Каприн А.Д. Способы осуществления гемостаза при выполнении резекции почки. *Исследования и практика в медицине.* 2016;3(1):58-65. Safronova E.U., Nushko K.M., Alekseev B.Y., Kalpinskiy A.S., Polyakov V.A., Kaprin A.D. Methods of performing of hemostasis during kidney resection. *Research and Practical Medicine Journal.* 2016;3(1):58-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-1-8>
29. Huang J, Zhang J, Wang Y, Kong W, Xue W, Liu D, Chen Y, Huang Y. Comparing Zero Ischemia Laparoscopic Radio Frequency Ablation Assisted Tumor Enucleation and Laparoscopic Partial Nephrectomy for Clinical T1a Renal Tumor: A Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2016;195(6):1677-83. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.115>
30. Matsui Y, Fujikawa K, Iwamura H, Oka H, Fukuzawa S, Takeuchi H. Application of the microwave tissue coagulator: is it beneficial to partial nephrectomy? *Urol Int.* 2002;69(1):27-32. <https://doi.org/10.1159/000064356>
31. Satoh Y, Uozumi J, Nanri M, Nakashima K, Kanou T, Tokuda Y, Fujiyama C, Masaki Z. Renal-tissue damage induced by laparoscopic partial nephrectomy using microwave tissue coagulator. *J Endourol.* 2005;19(7):818-22. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.818>
32. Nanri M, Udo K, Kawasaki M, Tokuda Y, Fujiyama C, Uozumi J, Toda S. Microwave tissue coagulator induces renal apoptotic damage to preserved normal renal tissue following partial nephrectomy. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13(5):424-429. <https://doi.org/10.1007/s10157-009-0180-8>
33. Wen CC, Nakada SY. Energy ablative techniques for treatment of small renal tumors. *Curr Opin Urol.* 2006;16(5):321-6. <https://doi.org/10.1097/01.mou.0000240302.11379.5b>
34. Berger A, Crouzet S, Canes D, Haber GP, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery. *Curr Opin Urol.* 2008;18(5):462-6. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32830a4f10>
35. Sprunger J, Herrell SD. Partial laparoscopic nephrectomy using monopolar saline-coupled radiofrequency device: animal model and tissue effect characterization. *J Endourol.* 2005;19(4):513-9. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.513>
36. Tan YH, Young MD, L'Esperance JO, Preminger GM, Albala DM. Hand-assisted laparoscopic partial nephrectomy without hilar vascular clamping using a saline-cooled, high-density monopolar radiofrequency device. *J Endourol.* 2004;18(9):883-7. <https://doi.org/10.1089/end.2004.18.883>
37. Zhang C, Xu Y, Zhang Z, Qiao B, Yang K, Liu R, Ma B. Laparoscopic simple enucleation and coagulation on tumor bed using argon beam coagulator for treating small renal cell carcinomas: an animal study followed by clinical application. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):BR193-7. <https://doi.org/10.12659/msm.882729>
38. Shanberg AM, Zagnoev M, Clougherty TP. Tension pneumothorax caused by the argon beam coagulator during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2002;168(5):2162. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000032700.86450.a6>
39. Arkhipova V, Enikeev M, Laukhina E, Kurkov A, Andreeva V, Yaroslavsky I, Altschuler G. Ex vivo and animal study of the blue diode laser, Tm fiber laser, and their combination for laparoscopic partial nephrectomy. *Lasers Surg Med.* 2020;52(5):437-448. <https://doi.org/10.1002/lsm.23158>
40. Gofrit ON, Khalaleh A, Ponomarenko O, Abu-Gazala M, Lewinsky RM, Elazary R, Shussman N, Shalhav A, Mintz Y. Laparoscopic partial nephrectomy using a flexible CO2 laser fiber. *JLS.* 2012;16(4):588-91. <https://doi.org/10.4293/108680812X13462882737258>
41. Moinezhadeh A, Gill IS, Rubenstein M, Ukimura O, Aron M, Spaliviero M, Nahen K, Finelli A, Magi-Galluzzi C, Desai M, Kaouk J, Ulchaker JC. Potassium-titanyl-phosphate laser laparoscopic partial nephrectomy without hilar clamping in the survival calf model. *J Urol.* 2005;174(3):1110-4. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000168620.36893.6c>
42. Anderson JK, Baker MR, Lindberg G, Cadeddu JA. Large-volume laparoscopic partial nephrectomy using the potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser in a survival porcine model. *Eur Urol.* 2007;51(3):749-54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.05.023>
43. Hindley RG, Barber NJ, Walsh K, Petersen A, Poulsen J, Muir GH. Laparoscopic partial nephrectomy using the potassium titanyl phosphate laser in a porcine model. *Urology.* 2006;67(5):1079-83. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.11.006>
44. Eret V, Hora M, Sykora R, Hes O, Urge T, Klecka J, Matejovic M. GreenLight (532 nm) laser partial nephrectomy followed by suturing of collecting system without renal hilar clamping in porcine model. *Urology.* 2009;73(5):1115-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.03.011>
45. Jackman SV, Cadeddu JA, Chen RN, Micali S, Bishoff JT, Lee BR, Moore RG, Kavoussi LR. Utility of the harmonic scalpel for laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 1998;12(5):441-4. <https://doi.org/10.1089/end.1998.12.441>

46. Hou CP, Lin YH, Hsu YC, Chen CL, Chang PL, Tsui KH. Using a Harmonic Scalpel "Drilling and Clamping" Method to Implement Zero Ischemic Robotic-assisted Partial Nephrectomy: An Observation Case Report Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(3):e2349. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002349>
47. Murat FJ, Lafon C, Cathignol D, Theillière Y, Gelet A, Chapelon JY, Martin X. Efficacité hémostatique d'un applicateur à ultrasons collimatés de haute intensité dans la néphrectomie partielle sous hilaire chez le porc [Haemostatic efficacy of a high intensity focused ultrasound applicator in lower pole partial nephrectomy in the pig]. *Prog Urol*. 2005;15(4):684-8. (In French) PMID: 16459686
48. Lafon C, Bouchoux G, Murat FJ, Biser A, Theillière Y, Chapelon JY, Cathignol D. High intensity ultrasound clamp for bloodless partial nephrectomy: In vitro and in vivo experiments. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(1):105-12. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.028>
49. Basting RF, Djakovic N, Widmann P. Use of water jet resection in organ-sparing kidney surgery. *J Endourol*. 2000;14(6):501-5. <https://doi.org/10.1089/end.2000.14.501>
50. van Dijk JH, Pes PL. Haemostasis in laparoscopic partial nephrectomy: current status. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2007;16(1):31-44. <https://doi.org/10.1080/13645700601181372>
51. Мамедкасимов Н.А., Шпот Е.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Сорокин Н.И. Органосохраняющие операции по поводу опухоли почки в условиях нулевой ишемии. Нужно ли нам 3D-моделирование. *Урология*. 2019;(1):56-62. Mamedkasimov N.A., Spot E.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Sorokin N.I. Zero-ischemia nephron-sparing interventions for renal tumor. do we need 3D-modeling? *Urologiya*. 2019;(1):56-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2019.16.56-62>
52. Ogan K, Jacomides L, Saboorian H, Koeneman K, Li Y, Napper C, Hoopman J, Pearle MS, Cadeddu JA. Sutureless laparoscopic heminephrectomy using laser tissue soldering. *J Endourol*. 2003;17(5):295-300. <https://doi.org/10.1089/089277903322145468>
53. Hamasaki T, Kondo Y, Matuzawa I, Tsuboi N, Nishimura T. Laparoscopic partial nephrectomy using a microwave tissue coagulator for treating small peripheral renal tumors. *J Nippon Med Sch*. 2004;71(6):392-8. <https://doi.org/10.1272/jnms.71.392>
54. Алборов С.В. Органосохраняющее хирургическое лечение больных опухолями паренхимы единственно функционирующей почки. Москва; 2018. Alborov S.V. *Organosohranyayushchee hirurgicheskoe lechenie bol'nyh opuholyami parenhimy edinstvenno funkcioniruyushchej pochki*. Moscow, 2018. (In Russ.)
55. Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В., Черняев В.А., Калинин С.А., Петерс М.В., Матвеев В.Б. Сравнительный анализ результатов радикальной нефрэктомии и резекции почки при клинически локализованном почечно-клеточном раке у больных с нормально функционирующей контралатеральной почкой. *Урология*. 2014;(4):47-55. Volkova M.I., Skvortsov I.Ya., Klimov A.V., Chernyaev V.A., Kalinin S.A., Peters M.V., Matveev V.B. Comparative analysis of results of radical nephrectomy and partial nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma in patients with normal functioning contralateral kidney. *Urologiya*. 2014;(4):47-55. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22370347 EDN: SVNUPH
56. Arora S, Rogers C. Partial Nephrectomy in Central Renal Tumors. *J Endourol*. 2018;32(S1):S63-S67. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0046>

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

Юрий Борисович Идашкин — врач-уролог урологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

г. Белгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-2318-9494>

e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Мохаммедейн Захран Абед Альфаттах Зубайди — аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

г. Белгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4048-3986>

e-mail: zubaydi@mail.ru

Information about the authors

Sergey V. Shkodkin — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent); Prof., Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University; Urologist, St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital

Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2495-5760>

e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Yury B. Idashkin — M.D.; Urologist, St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital

Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2318-9494>

e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Mohammedain Z. A. A. Zubaydi — M.D.; Postgraduate student, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University

Belgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4048-3986>

e-mail: zubaydi@mail.ru

Анатолий Дмитриевич Кравец — кандидат медицинских наук; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21 г. Уфы»
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-9813-9523>
e-mail: kranatolius@mail.ru

Абдуллои Файзали Хусейнзода — аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9869-7376>
e-mail: huseynzoda.abdullo@mail.ru

Жегад Халил Аскари — аспирант кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0686-9693>
e-mail: dr_askari@mail.ru

Евгений Геннадьевич Пономарев — ординатор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0811-681X>
e-mail: dr.ponomarev95@mail.ru

Владислав Юрьевич Нечипоренко — ординатор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5726-5945>
e-mail: nechiporenko@bsu.edu.ru

Кирилл Сергеевич Шкодкин — ординатор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
г. Белгород, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4270-165X>
e-mail: kirill_shkodkin@mail.ru

Anatoly D. Kravets — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Urology Division, Ufa City Clinical Hospital No.21
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9813-9523>
e-mail: kranatolius@mail.ru

Abdulloi F. Huseynzoda — M.D.; Postgraduate student, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9869-7376>
e-mail: huseynzoda.abdullo@mail.ru

Jehad K. Askari — M.D.; Postgraduate student, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0686-9693>
e-mail: dr_askari@mail.ru

Evgeniy G. Ponomarev — Resident, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0811-681X>
e-mail: dr.ponomarev95@mail.ru

Vladislav Y. Nechiporenko — Resident, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5726-5945>
e-mail: nechiporenko@bsu.edu.ru

Kirill S. Shkodkin — Resident, Dept. of Advanced Surgery, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Belgorod, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4270-165X>
e-mail: kirill_shkodkin@mail.ru



Миграция нефростомического дренажа в нижнюю полую вену при перкутанной нефростомии

© Бахман Г. Гулиев^{1, 2}, Илья А. Поваго¹, Али Э. Талышинский¹

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

Перкутанные ренальные вмешательства характеризуются геморрагическими и инфекционными осложнениями, а также травмой расположенных рядом с почкой органов, почечной или нижней полой вен (НПВ). В статье представлено клиническое наблюдение редкого осложнения чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) — миграция дистального конца дренажа в просвет НПВ. Его своевременное удаление с последующей реностомией позволило избежать кровотечения и дренировать чашечно-лоханочную систему почки. Также произведён обзор тематической литературы в базах данных eLibrary, Springer, MedLine, Embase, UpToDate с 2000 по 2021 год. Изучены показания к ЧПНС, частота и факторы риска повреждения НПВ при перкутанных ренальных вмешательствах, а также лечебная тактика. После первичной оценки источников литературы в дальнейший анализ отобрано 10 статей. Основные факторы риска, связанные с перфорацией НПВ при ЧПНС, включают недостаточный опыт хирурга в инструментальной визуализации, неправильную оценку длины нефростомы и глубины её введения и, как следствие, неадекватное расположение. К методам коррекции данного осложнения относят удаление нефростомы из просвета НПВ под рентгеновским и ультразвуковым контролем или выполнение открытой операции.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; дренирование почки; перкутанная нефростомия; перкутанная нефролитотрипсия; осложнения; повреждение нижней полой вены

Аббревиатуры: нижняя полая вена (НПВ); ультразвуковое исследование (УЗИ); ультразвуковой (УЗ); чашечно-лоханочная система (ЧЛС); чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных. **Вклад авторов.** Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку статьи. ✉ **Корреспондирующий автор:** Бахман Гидаятович Гулиев; e-mail: gulievbg@mail.ru
Поступила в редакцию: 08.07.2022. **Принята к публикации:** 09.08.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Гулиев Б.Г., Поваго И.А., Талышинский А.Э. Миграция нефростомического дренажа в нижнюю полую вену при перкутанной нефростомии. *Вестник урологии*. 2022;10(3):133-137. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-133-137.

Nephrostomy tube misplacement in the inferior vena cava following percutaneous nephrostomy

© Bakhman G. Guliev^{1, 2}, Ilia A. Povago¹, Ali E. Talyshinsky¹

¹ Mechnikov North-Western State Medical University

41 Kirochnaya St, St. Petersburg, 191015, Russian Federation

² St. Petersburg Mariinsky Hospital – Urology Centre with Robot-assisted Surgery

56 Liteiny Ave., St. Petersburg, 191014, Russian Federation

Abstract

Percutaneous renal interventions are characterized by bleeding and infectious complications, as well as trauma to organs located near the kidney, renal or inferior vena cava (IVC). The article presents a clinical observation of a rare complication of percutaneous nephrostomy (PCN), i.e. migration of the distal end of the nephrostomy tube into

the IVC. Its timely removal followed by re-nephrostomy made it possible to avoid bleeding and restore drainage of the pyelocalyceal system. Along with this, the article presents a literature review on this condition in the eLibrary, Springer, MedLine, Embase, UpToDate databases from 2000 to 2021. The indications for PCN, the frequency and risk factors of IVC damage during percutaneous renal interventions, as well as treatment tactics were studied. After the initial evaluation of the literature, ten articles were selected for further analysis. The main risk factors associated with IVC perforation after PCN include the surgeon's lack of experience in instrumental imaging, misjudgment of the length of the nephrostomy tube, and its insertion depth, resulting in its inadequate placement. Removal of the nephrostomy tube from the IVC under radiological and ultrasound guidance or open surgery are the main methods to correct for this complication.

Keywords: urolithiasis; nephrostomy tube; percutaneous nephrostomy; percutaneous nephrolithotripsy; complications; inferior vena cava injury

Abbreviations: inferior vena cava (IVC); pyelocalyceal system (PCS); percutaneous nephrostomy (PCN); ultrasound (US)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** The patient signed an informed consent for the publication of her data. **Authors' contribution:** All authors made an equivalent contribution to the preparation of the manuscript. **Corresponding author:** Bakhman Gidayatovich Guliyev; e-mail: gulievb@mail.ru **Received:** 07/08/2022. **Accepted:** 08/09/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Guliev B.G., Povago I.A., Talyshinsky A.E. Nephrostomy tube misplacement in the inferior vena cava following percutaneous nephrostomy. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):133-137. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-133-137.

Введение

Перкутанные вмешательства в урологии активно применяются при эндоскопическом лечении нефролитиаза и чрескожном дренировании почки при обструкции верхних мочевых путей различного генеза. Для этих операций характерны геморрагические и инфекционные осложнения, а также травмы расположенных рядом с почкой органов. Кровотечение при перкутанных ренальных вмешательствах обычно связано с повреждением сосудов паренхимы или мелких ветвей почечных артерии и вены. В литературе также описаны случаи травмы нижней полой вены (НПВ) с проведением в её просвет струны или нефростомического дренажа [1 – 10].

Цель исследования. Представление клинического наблюдения установки нефростомы в НПВ при перкутанном дренировании почки и обзор литературы о результатах лечения подобных осложнений.

Клиническое наблюдение

Пациентка 50 лет в экстренном порядке была госпитализирована в урологическое отделение с жалобами на снижение суточного диуреза (до 300 – 400 мл/сут), слабость, подъём температуры до субфебрильных цифр. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) обнаружено двустороннее расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС): лоханка справа до 17 мм, слева — до 33 мм. Имело место повышение

креатинина до 806 ммоль/л, мочевины до 35 мкмоль/л и умеренная анемия (гемоглобин — 101 г/л).

Ранее у пациентки был диагностирован рак шейки матки, после лучевой терапии развились стриктуры нижней трети обоих мочеточников. При цистоскопии стентирование левого мочеточника оказалось безуспешным. Поэтому было решено выполнить чрескожную пункционную нефростомию (ЧПНС) слева.

Под ультразвуковым (УЗ) контролем произведена пункция ЧЛС левой почки через среднюю чашку. По жёсткой струне J-типа нефростомический ход бужирован, установлен дренаж 12 Ch. В послеоперационном периоде дренаж не функционировал, по нему отмечалось геморрагическое отделяемое. Его функция, несмотря на промывание физиологическим раствором, не восстановилась. Состояние больной после ЧПНС не ухудшилось, гемодинамические показатели были стабильны. Для уточнения локализации нефростомического дренажа выполнена антеградная пиелография и установлено, что конец нефростомы находится в просвете НПВ (рис. 1). Под рентгеновским контролем дренаж был удалён, выполнена повторная пункция ЧЛС через другую чашку. В послеоперационном периоде кровотечения не отмечалось, вновь установленный нефростомический дренаж функционировал удовлетворительно.

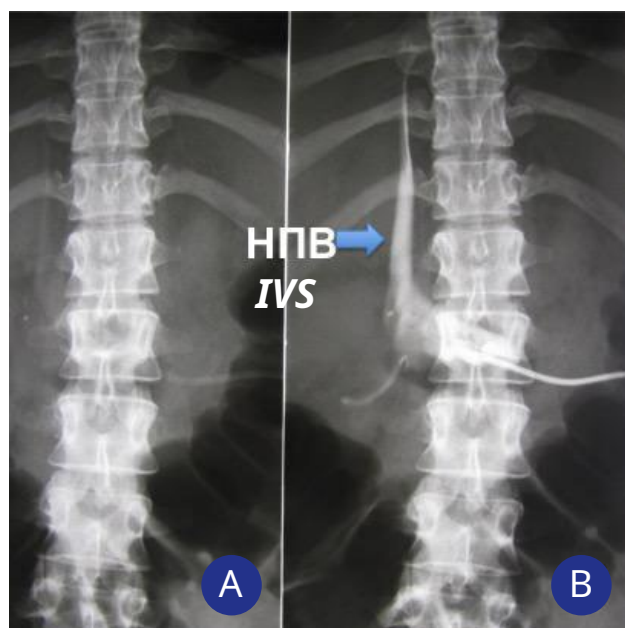


Рисунок 1. Повреждение нижней полой вены (НПВ) при перкутанной нефростомии слева: А — визуализация нефростомического дренажа; В — контрастирование почечной вены и нижней полой вены при антеградной пиелографии

Figure 1. Injury of the inferior vena cava (IVC) during percutaneous nephrostomy on the left: A — visualization of nephrostomy drainage; B — contrast enhancement of the renal vein and inferior vena cava during antegrade pyelography

Обсуждение

Перфорация НПВ нефростомическим дренажом является достаточно редким, но опасным осложнением перкутанных ренальных вмешательств [1]. В литературе имеется немного публикаций о результатах лечения больных с травмой почечной и нижней полой вен. Мы привели поиск тематической литературы в базах данных eLibrary, Springer, MedLine, Embase, UpToDate с 2000 по 2021 год. После первичной оценки литературных источников для анализа было отображено 10 статей, в которых описано 15 случаев повреждения НПВ при перкутанных вмешательствах на почке [1 – 10]. В основном подобное осложнение авторы наблюдали у одного [3 – 7, 10] или двух [2, 8, 9] пациентов. Оно чаще встречалось при ЧПНС под УЗ контролем. Методы его коррекции включали удаление нефростомы из просвета НПВ под рентгеновским и УЗ контролем или выполнение открытой операции.

Х.Ф. Chen et al. (2014) наблюдали двух мужчин 42 и 48 лет и женщину 38 лет с про-

ведением нефростомы слева в НПВ. У двух пациентов проведено низведение дистального конца дренажа под рентгеновским контролем в ЧЛС почки и последующее его удаление через 7 и 15 дней. У третьего больного нефростома была извлечена сразу под УЗ контролем, осложнений авторы не отмечали [1].

W. Fu et al. (2017) описали два случая миграции нефростомы в венозную систему. В первом случае (мужчина 68 лет) была повреждена почечная вена, во втором (мужчина 28 лет) — НПВ. Из-за острой кровопотери и крупной забрюшинной гематомы обоим пациентам была проведена открытая операция с ревизией забрюшинного пространства и удалением нефростомического дренажа. Критических повреждений венозных сосудов не было. Пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение [2].

A.F. Kotb et al. (2013) описали случай, когда пациенту 50 лет перед планируемой перкутанной нефролитотрипсией по поводу камня левой почки без какой-либо инструментальной визуализации по проводнику заменили нефростому на силиконовый катетер 12 Fr. При начавшемся кровотечении нефростомы была перекрыта, пациенту выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, на которой было видно, что нефростомический дренаж через почечную паренхиму почки прошёл в НПВ, в которой раздут его баллон. Больному произведена люмботомия, пиелотомия с литоэкстракцией, удаление силиконового дренажа. В послеоперационном периоде кровотечения и других осложнений не было [3].

A.C. Dias-Filho et al. (2005) представили сложный случай подобного осложнения. Пациентке (63 года) после выпадения нефростомы выполнили реннефростомию слева без рентгеновского контроля. По проводнику через сформированный свищевой ход был установлен силиконовый катетер 12 Fr, баллон был раздут до 3 мл. Через час началось кровотечение по нефростоме, которая была перекрыта. Пациентке была выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки. Обнаружено, что дренаж пройдя через паренхиму почки и перфорировав почечную вену, был проведён по НПВ вверх, а его баллон был раз-

дут в правом предсердии. В присутствии кардиохирургов и анестезиологов под рентгеноскопией баллон был сдут, нефростома удалена. Никаких последующих осложнений не выявлено [4].

G. Ge et al. (2020), опираясь на свой опыт выполнения ЧПНС и вызванных этим осложнений, в частности, повреждения венозных сосудов, рекомендуют при образовании тромба начать терапию с установки временного кава-фильтра и немедленного назначения антикоагулянтов, а дальнейшее лечение основного заболевания следует проводить только после того, как тромб будет полностью лизирован. Если осложнение не вызывает серьёзных повреждений сосудов и образования тромбов, то авторы рекомендуют удалить нефростому сразу же [5].

H. Tathan et al. (2014) наблюдали пациента 48 лет с установкой нефростомы слева в НПВ. После проведения гемотрансфузии и стабилизации общего состояния была выполнена лумботомия с удалением дренажа и ревизия почки [6].

G. Shaw et al. (2005) наблюдали случай миграции нефростомы справа в НПВ у мужчины 54 лет. Ему была выполнена лапаротомия с заменой нефростомического баллонного катетера на дренаж 28 Ch, дистальный конец которого установили в зоне впадения почечной вены в НПВ. В последующем пациент находился в реанимационном отделении в течение 4-х суток, получал антибиотики и гепарин. Далее проведена репозиция дренажа на 4 см проксимальнее к синусу с удалением его на 7-е сутки под рентгеновским контролем [7].

D. Li et al. (2013) диагностировали повреждение НПВ у двух женщин 32 лет и 41 года. В первом случае в начале дренаж слева низвели дистальнее и удалили на

6 сутки, во втором больной проведено удаление дренажа справа из НПВ с помощью субтракционной ангиографии [8].

J. Liu et al. (2020) наблюдали случай повреждения НПВ у мужчины 58 лет, у которого нефростому справа удалили под рентгеновским контролем через 2 недели после операции. Осложнений не было [9].

Y.A. Al Zahrani et al. (2016) наблюдали случай проведения нефростомического дренажа справа в НПВ у женщины 76 лет. Тактика лечения была достаточно сложной. В начале через правую бедренную вену в НПВ установили катетер, баллон которого был раздут напротив впадения почечных вен. Далее через левую подвздошную вену в НПВ был проведён другой катетер, его баллон был раздут в просвете правой почечной вены. Затем нефростомический дренаж был удалён, а через 10 мин. при стабильном состоянии пациента из НПВ были извлечены оба баллонных катетера [10].

Заключение

Возможность проведения дренажа в просвет НПВ является редким осложнением перкутанных операций на почке. Основные факторы риска, связанные с перфорацией НПВ при пункционной нефростомии, включают недостаточные опыт хирурга, в том числе и в инструментальной визуализации, неправильную оценку длины нефростомы и глубины её введения и, как следствие, неадекватное расположение дренажа. В приведённом клиническом случае операцию выполняли под УЗ контролем, поэтому было сложно контролировать локализацию дренажа. Своевременное удаление дренажа с последующей ренектотомией позволило избежать кровотечения и дренировать ЧЛС почки.

Литература / References

1. Chen XF, Chen SQ, Xu LY, Gong Y, Chen ZF, Zheng SB. Intravenous misplacement of nephrostomy tube following percutaneous nephrolithotomy: Three new cases and review of seven cases in the literature. *Int Braz J Urol.* 2014;40(5):690-696. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.05.15>
2. Fu W, Yang Z, Xie Z, Yan H. Intravenous misplacement of the nephrostomy catheter following percutaneous nephrostolithotomy: two case reports and literature review. *BMC Urol.* 2017;17(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0233-3>
3. Kotb AF, Elabbady A, Mohamed KR, Atta MA. Percutaneous silicon catheter insertion into the inferior vena cava, following percutaneous nephrostomy exchange. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(7-8):505-507. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1403>
4. Dias-Filho AC, Coaracy GA, Borges W. Right atrial migration of nephrostomy catheter. *Int Braz J Urol.* 2005;31(5):470-471. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382005000500009>

5. Ge G, Wang Z, Wang M, Li G, Xu Z, Wang Y, Wan S. Inadvertent insertion of nephrostomy tube into the renal vein following percutaneous nephrolithotomy: A case report and literature review. *Asian J Urol.* 2020;7(1):64-67. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.06.003>
6. Tarhan H, Akarken I, Cakmak O, Can E, Ilbey YO, Zorlu F. Misplaced nephrostomy catheter in left renal vein: a case report of an uncommon complication following percutaneous nephrolithotomy. *Urol J.* 2014;11(3):1714-1716. <https://doi.org/10.22037/uj.v11i3.2359>
7. Shaw G, Wah TM, Kellett MJ, Choong SK. Management of renal-vein perforation during a challenging percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 2005;19(6):722-723. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.722>
8. Li D, Xiao L, Tang Z, Qi L, Luo K, Huang L, Huang K, Zhou J, Tang Y, Li J. Management of intravenous migration of urologic catheter. *Urology.* 2013;82(1):248-52. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.03.006>
9. Liu J, Jiang B, Mao J, Zeng Z, Gong L, Huang C. Intravenous misplacement of the nephrostomy catheter following percutaneous nephrostolithotomy: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020;48(12):1-7. <https://doi.org/10.1177/0300060520979447>
10. Al Zahrani Y, AlHarbi SR, Wiseman D. The use of endovascular balloon tamponade technique for the removal of a misplaced nephrostomy tube in the inferior vena cava: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;26:179-182. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.07.048>

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

Илья Андреевич Поваго — ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3145-0245>
e-mail: eetwo@yandex.ru

Али Эльманович Талышинский — 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

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

Ilia A. Povago — Resident, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3145-0245>
e-mail: eetwo@yandex.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



Обструктивный мегауретер нижнего сегмента удвоенной почки: случай нарушения закона Weigert-Meyer

© Илья М. Каганцов^{1,2}, Евгения А. Кондратьева^{1,2}, Светлана А. Караваева²,
Анна А. Сухоцкая¹, Марат В. Салиев¹, Владимир В. Сизонов³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России
197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Минздрава России
191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Аннотация

Введение. Анатомические особенности строения мочевыводящих путей удвоенной почки описаны с помощью закона Weigert-Meyer (Вейгерта-Мейера), который гласит, что устье мочеточника верхнего сегмента имеет эктопическое расположение (инферомедиальное), а устье мочеточника нижнего сегмента имеет ортотопическое расположение (суперолатеральное). Однако редко встречаются случаи нарушения данного закона, осложнённые обструктивным мегауретером, эктопией устья мочеточника, наличием уретероцеле.

Цель исследования. Продемонстрировать редкий клинический случай нарушения закона Weigert-Meyer у пациента с полным удвоением левой почки, а также описать применение уретероуретероанастомоза как эффективного и безопасного способа хирургической коррекции представленной аномалии.

Клиническое наблюдение. Представлен пациент 5-ти месяцев, мальчик, у которого, по данным рентгеноурологического обследования (внутривенная урография, цистография), был выявлен обструктивный мегауретер нижнего сегмента левой удвоенной почки. В качестве хирургического лечения было выбрано выполнение проксимального уретероуретероанастомоза «конец-в-бок» лапароскопическим способом. При проведении контрольного рентгеноурологического обследования (внутривенная урография) в послеоперационном периоде данный метод показал свою эффективность (сокращение полостной системы нижнего сегмента удвоенной почки) и безопасность.

Заключение. В литературе встречаются лишь отдельные клинические примеры нарушения закона Weigert-Meyer, причём большая часть из них посвящена взрослым пациентам. Основным методом хирургического лечения в таких случаях является геминефрэктомия. У некоторых пациентов воздерживаются от оперативной коррекции патологии. Представленное в нашей статье применение уретероуретероанастомоза является первым у пациентов с нарушением закона Weigert-Meyer. Такая методика показала свою эффективность для восстановления проходимости мочевых путей, а также безопасность, что было подтверждено при проведении контрольного послеоперационного обследования.

Ключевые слова: удвоение почки; закон Weigert-Meyer; уретероуретеростомия; обструктивный мегауретер

Аббревиатуры: ультразвуковое исследование (УЗИ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию данных ребёнка. **Вклад авторов:** И.М. Каганцов — научное руководство, концепция исследования, анализ данных, научное редактирование; Е.А. Кондратьева — концепция исследования, сбор и анализ данных, обзор публикаций, написание текста рукописи; С.А. Караваева, А.А. Сухоцкая, В.В. Сизонов — анализ данных, научное редактирование, критический обзор; М.В. Салиев — сбор и анализ данных. ✉ **Корреспондирующий автор:** Евгения Александровна Кондратьева; e-mail: zhenya-muz@mail.ru **Поступила в редакцию:** 04.08.2022. **Принята к публикации:** 13.09.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Каганцов И.М., Кондратьева Е.А., Караваева С.А., Сухоцкая А.А., Салиев М.В., Сизонов В.В. Обструктивный мегауретер нижнего сегмента удвоенной почки — случай нарушения закона Weigert-Meyer. *Вестник урологии*. 2022;10(3):138-144. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-138-144.

Lower pole obstructive megaureter of duplex kidney: an exception to the Weigert-Meyer rule

© Ilya M. Kagantsov^{1,2}, Evgeniia A. Kondrateva^{1,2}, Svetlana A. Karavaeva², Anna A. Sukhotskaya¹, Marat V. Saliev¹, Vladimir V. Sizonov³

¹ Almazov National Medical Research Centre

2 Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

² Mechnikov North-Western State Medical University

41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 195067, Russian Federation

³ Rostov State Medical University

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

Abstract

Introduction. Anatomical features of the urinary tract in patients with duplicate kidneys are described using the Weigert-Meyer rule, since the orifice of the upper ureter has an ectopic location (inferomedial) and the orifice of the lower ureter has an orthotopic location (superolateral). However, there are rare cases of violation of this rule, complicated by obstructive megaureter, ectopic ureteral orifice, the presence of ureterocele.

Objective. To report the rare clinical case of a lower pole obstructive megaureter as a violation of the Meyer-Weigert rule in the patient with complete ureteral duplication and to describe the use of ureteroureterostomy as an effective and safe method of surgical correction of the presented anomaly.

Clinical case. We present a case of the infant (5 months old) with a lower pole obstructive megaureter. This pathology was identified through intravenous urography and voiding cystourethrography. Laparoscopic proximal end-to-side ureteroureteroanastomosis was chosen as a surgical treatment. Postoperative control intravenous urography showed the effectiveness (a reduction in the lower pole collecting system of the duplex kidney was revealed) and the safety of this method of correction.

Conclusion. There are only several clinical cases about exceptions to the Weigert-Meyer rule reported in literature, and most of them are about adult patients. The main surgical method of treatment in such cases is heminephrectomy. To our knowledge, this is the only reported case of using ureteroureterostomy in the patient with a lower pole obstructive megaureter. This technique has shown its effectiveness and safety for restoring the patency of the urinary tract, confirmed during the control postoperative examination.

Keywords: duplex kidney; Weigert-Meyer rule; ureteroureterostomy; obstructive megaureter

Abbreviations: ultrasound (US)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** The patient's parents signed an informed consent for the publication of the child's data. **Authors' contribution:** I.M. Kagantsov — data analysis, critical review, scientific editing, supervision; E.A. Kondrateva — study concept, study design development, data analysis, drafting the manuscript, literature review; S.A. Karavaeva, A.A. Sukhotskaya, V.V. Sizonov — data analysis, critical review, scientific editing; M.V. Saliev — data collection, data analysis.

✉ **Corresponding author:** Evgeniia Alexandrovna Kondrateva; e-mail: zhenya-muz@mail.ru **Received:** 08/04/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Kagantsov I.M., Kondrateva E.A., Karavaeva S.A., Sukhotskaya A.A., Saliev M.V., Sizonov V.V. Lower pole obstructive megaureter of duplex kidney: an exception to the Weigert-Meyer rule. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):138-144. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-138-144.

Введение

Полное удвоение почки — состояние, при котором определяются 2 чашечно-лоханочные системы и 2 мочеточника одной из почек. При этом имеются 2 отдельных устья мочеточников верхнего и нижнего сегментов. Взаимное расположение мочеточников описано с помощью закона Weigert-Meyer (Вейгерта-Мейера), который гласит, что устье верхнего сегмента находится инферомедиально (вне треугольника Lieto (Льетто) — эктопическое расположение),

а устье нижнего — суперолатерально (в пределах треугольника Lieto — ортотопическое расположение). Соответственно, обструктивные уropатии наблюдаются в большинстве случаев у верхнего сегмента, а нижний — при этом чаще рефлюксирующий. Однако встречаются исключения из данного закона, при которых устье нижнего сегмента располагается эктопически, ниже устья верхнего сегмента. В литературе встречаются лишь описания отдельных клинических случаев нарушения закона Weigert-Meyer.



Рисунок 1. Микционная цистограмма: А — снимок наполненного мочевого пузыря; В — снимок во время микции. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс не определяется

Figure 1. Voiding cystogram: A — full bladder; B — during voiding. Vesicoureteral reflux is not detected

Цель исследования. Продемонстрировать редкий клинический случай нарушения закона Weigert-Meyer у пациента с полным удвоением левой почки, а также описать применение уретероуретероанастомоза как эффективного и безопасного способа хирургической коррекции представленной аномалии.

Клиническое наблюдение

Пациент — мальчик, 5 месяцев. После рождения, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), у ребёнка было выявлено удвоение обеих почек. В дальнейшем наблюдался однократный эпизод острого пиелонефрита, купированный антибактериальной терапией. По данным цистографии, пузырно-мочеточниковых рефлюксов не выявлено (рис. 1). При внутривенной урографии обнаружено удвоение обеих почек, обструктивный мегауретер нижнего сегмента левой удвоенной почки (рис. 2).

По данным цистоскопии, выявлено полное удвоение обеих почек, устье мочеточника нижнего сегмента левой удвоенной почки точечное, гипоплазированное, попытка стентирования мочеточника оказалась неудачной.



Рисунок 2. Внутривенная урограмма. Удвоение обеих почек, обструктивный мегауретер нижнего сегмента левой удвоенной почки

Figure 2. Intravenous urogram. Duplicated kidneys and lower pole obstructive megaureter of the left duplex kidney are detected

В связи с невозможностью стентирования мочеточника нижнего сегмента удвоенной левой почки, учитывая выраженную его дилатацию из-за обструкции дистальной трети, было решено выполнить радикальное оперативное лечение в объёме проксимального уретероуретероанастомоза. Дистальная часть мочеточника нижнего сегмента была выделена и отсечена от мочевого пузыря. Наложен уретероуретероанастомоз «конец-в-бок» с последующей установкой уретеронефростомы через мочеточник нижнего сегмента. Послеоперационный период протекал гладко. Мочевой катетер был удалён на 7-е послеоперационные сутки, уретеронефростома — на 10-е сутки.

Через 3 месяца после операции при контрольной внутривенной урографии уретероуретероанастомоз свободно проходит, имеет место обратное развитие мегауретера и гидронефроза, функция нижнего сегмента удвоенной левой почки не нарушена (рис. 3).

Обсуждение

Развитие двух зачатков мочеточников приводит к формированию удвоенной почки. Karl Weigert (1877) и Robert Meyer (1946) выявили устойчивое взаимоотношение между верхним (эктопическим) и нижним (ортотопическим) устьями мочеточников удвоенной почки. При этом в процессе эмбрионального развития в связи с разворотом почки мочеточники также совершают поворот на 180 градусов и перекрещиваются. В случае нарушения закона Weigert-Meyer мочеточник верхнего сегмента впадает в мочевой пузырь выше, а мочеточник нижнего проходит параллельно и впадает в мочевой пузырь ниже [1].

В статьях, посвящённых мультицентровым исследованиям применения геминефрэктомии и уретероуретероанастомоза при удвоении почки у детей, не выделены пациенты с нарушением закона Weigert-Meyer. В исследовании C. Esposito et al. (2015), посвящённом использованию геминефрэктомии за 5-летний период, среди 52 детей не отмечено случаев нарушения упомянутого



Рисунок 3. Внутривенные урограммы после операции: уретероуретероанастомоз свободно проходит, дилатация чашечек левой почки резко сократилась

Figure 3. Intravenous urograms after surgery: ureteroureteroanastomosis is well functioning, left kidney calyces dilatation has sharply decreased

закона [2]. В статье J.E. Michaud et al. (2017), посвящённой сравнению применения геминефрэктомии и уретероуретероанастомоза при различных патологиях удвоенной почки, среди 51 пациента, которым был выполнен уретероуретероанастомоз, не было случаев нарушения закона Weigert-Meyer [3].

В проанализированной литературе встречаются лишь описания клинических случаев, посвящённых нарушению закона Weigert-Meyer. Большая часть из них касается взрослых пациентов. С. Darr et al. (2020) описали клинический случай 23-летней пациентки, страдающей периодическими болями в животе в течение 3-х лет, у которой был выявлен обструктивный мегауретер нижнего сегмента удвоенной почки. В связи с обнаруженной дисплазией вовлечённого сегмента пациентке была выполнена нижняя геминефруретерэктомия [4].

D.M. Brown et al. (1988) представили 30-летнего пациента, поступившего в клинику с лихорадкой и жалобами на боли в правой половине мошонки. В ходе диагностики было выявлено полное удвоение правой почки с эктопией устья нижнего сегмента в придаток правого яичка. При этом, учитывая, что вовлечённый мочеточник брал своё начало из нижней чашки, оперативное лечение было сведено к удалению большей части мочеточника [5]. В данной статье для объяснения феномена нарушения закона Weigert-Meyer авторы предложили 4 эмбриологические теории: (1) слияние множественных зачатков почек; (2) позднее развитие удвоенного зачатка мочеточника; (3) ротация метанефротической бластемы на 180 градусов; (4) удвоение мезонефротических протоков, дающих начало удвоенным мочеточникам. Однако единой теории для описания таких редких анатомических особенностей не существует.

Похожий клинический случай был описан в статье B.L. Slaughenhoupt et al. (1997), когда у 63-летнего пациента, поступившего с гематурией, было диагностировано полное удвоение левой почки с эктопией устья нижнего сегмента в семявыносящий проток. В силу возраста больного, по его желанию, было решено отказаться от оперативного лечения [6].

K. Mishra et al. (2016) описали 42-летнего пациента, поступившего в клинику в связи

с ущемлением паховой грыжи, у которого, по данным КТ, была выявлена эктопия устья мочеточника нижнего сегмента левой удвоенной почки в левую половину мошонки. В связи с отсутствием каких-либо клинических проявлений было решено отказаться от оперативного лечения [1].

P. Jain et al. (2008) посвятили статью описанию 10-летнего пациента, поступившего в клинику с жалобами на периодические боли в околопупочной области. В ходе диагностики была выявлена кистозная дисплазия и мегауретер нижнего сегмента левой удвоенной почки. Ребёнку была выполнена нижняя геминефрэктомия слева [7].

G. Stormont et al. (2020) описали клинический случай, схожий с представленным в данной статье, когда у новорождённого ребёнка был выявлен обструктивный мегауретер нижнего сегмента правой удвоенной почки с выраженным расширением мочеточника и полостной системы задействованного сегмента. Методом хирургического лечения в данном случае была выбрана нижняя геминефруретерэктомия [8].

В литературных источниках не было найдено статей, в которых описано применение уретероуретероанастомоза у пациентов с обструктивной уропатией при условии нарушения закона Weigert-Meyer. Таким образом, можно считать, что описанный нами клинический случай — первый пример применения данной методики у ребёнка с редким вариантом обструктивного мегауретера нижнего сегмента удвоенной почки. Такой способ хирургической коррекции позволил обеспечить адекватный отток мочи из нижнего сегмента удвоенной почки. Проведённое рентгеноурологическое обследование в послеоперационном периоде подтвердило эффективность данной методики.

Заключение

Хотя закон Weigert-Meyer применим для большинства случаев удвоения почек, необходимо помнить, что возможны редкие ситуации, при которых данный закон оказывается нарушен. В представленной статье продемонстрирован клинический случай обструктивного мегауретера нижнего сегмента удвоенной почки, что можно считать нарушением закона Weigert-Meyer. В клинической практике необходимо учитывать возможность такого феномена,

чтобы определить правильную тактику лечения пациентов с указанной патологией.

Ключевые моменты:

1. Необходимо помнить, что в клинической практике могут встречаться редкие случаи нарушения закона Weigert-Meyer.

2. Необходимо проводить полное рентгеноурологическое обследование пациентам

с обструктивными уropатиями удвоенной почки, чтобы определить анатомическое расположение мочеточников и их устьев.

3. Уретероуретероанастомоз является эффективной и безопасной методикой хирургического лечения обструктивных уropатий удвоенной почки, в том числе в случае нарушения закона Weigert-Meyer.

Литература / References

1. Mishra K, Elliot CS. A violation of the Weigert-Meyer law - an ectopic ureter arising from the lower renal pole. J of Clinical Urology. 2016; 10(3):1-3.
<https://doi.org/10.1177/2051415815570651>
2. Esposito C, Varlet F, Patkowski D, Castagnetti M, Escolino M, Draghici IM, Settini A, Savanelli A, Till H. Laparoscopic partial nephrectomy in duplex kidneys in infants and children: results of an European multicentric survey. Surg Endosc. 2015;29(12):3469-76.
<https://doi.org/10.1007/s00464-015-4096-y>
3. Michaud JE, Akhavan A. Upper pole heminephrectomy versus lower pole ureteroureterostomy for ectopic upper pole ureters. J Curr Urol Rep. 2017; 18(21):1-9.
<https://doi.org/10.1007/s11934-017-0664-0>
4. Darr C, Krafft U, Panic A, Tschirdewahn S, Hadaschik BA, Rehme C. Renal duplication with ureter duplex not following Meyer-Weigert-Rule with development of a megaureter of the lower ureteral segment due to distal stenosis - A case report. Urol Case Rep. 2019;28:101038.
<https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.101038>
5. Brown DM, Peterson NR, Schultz RE. Ureteral duplication with lower pole ectopia to the epididymis. J Urol. 1988; 140:139-142
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)41509-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)41509-6)
6. Slaughenhaupt BL, Mitcheson HD, Lee DL. Ureteral duplication with lower pole ectopia to the vas: a case report of an exception to the Weigert-Meyer law. Urology. 1997;49(2):269-71.
[https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(96\)00431-1](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(96)00431-1)
7. Jain P, Parelkar S, Shah H, Sanghavi B, Mishra P. Uncrossed complete ureteral duplication with dysplastic lower moiety: a violation of the Weigert-Meyer law. J Pediatr Urol. 2008;4(5):404-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.01.210>
8. Stormont G, Makari J, Beavers A, Berrondo C. Massively Dilated Lower Pole Ectopic Megaureter with Involved Lower Pole Renal Moiety and Collecting System: An Exception to the Meyer-Weigert Rule. Cureus. 2020;12(4):e7577.
<https://doi.org/10.7759/cureus.7577>

Сведения об авторах

Илья Маркович Каганцов — доктор медицинских наук, профессор; руководитель НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>

e-mail: ilkagan@rambler.ru

Евгения Александровна Кондратьева — аспирант кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; детский хирург, детский уролог-андролог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5435-8487>

e-mail: zhenya-muz@mail.ru

Светлана Александровна Караваева — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5884-9128>

e-mail: swetl.karawaewa2015@yandex.ru

Information about the authors

Ilya M. Kagantsov — M.D., Dr.Sci.(Med.); Full Prof., Head, Research Laboratory for Surgery of Congenital and Hereditary Pathology, Almazov National Medical Research Centre; Prof., Dept. of Pediatric Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>

e-mail: ilkagan@rambler.ru

Evgeniia A. Kondrateva — M.D.; Postgraduate Student, Dept. of Pediatric Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University; Pediatric Surgeon, Pediatric Urologist-Andrologist, Almazov National Medical Research Centre

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5435-8487>

e-mail: zhenya-muz@mail.ru

Svetlana A. Karavaeva — M.D., Dr.Sci.(Med.), Full Prof.; Head, Dept. of Pediatric Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5884-9128>

e-mail: swetl.karawaewa2015@yandex.ru

Анна Андреевна Сухоцкая — кандидат медицинских наук, заведующая отделением детской хирургии пороков развития и приобретенной патологии для новорожденных и детей раннего возраста ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>
e-mail: anna.sukhotckaya@szgmu.ru

Марат Валитович Салиев — детский хирург отделения детской хирургии пороков развития и приобретенной патологии для новорожденных и детей раннего возраста ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0922-7757>
e-mail: saliev_marat@bk.ru

Владимир Валентинович Сизонов — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>
e-mail: vsizonov@mail.ru

Anna A. Sukhotskaya — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Division of Pediatric Surgery for Developmental Defects and Acquired Pathology for Neonates and Infants, Almazov National Medical Research Centre
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>
e-mail: anna.sukhotckaya@szgmu.ru

Marat V. Saliev — M.D.; Pediatric Surgeon, Division of Pediatric Surgery for Developmental Defects and Acquired Pathology for Neonates and Infants, Almazov National Medical Research Centre
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0922-7757>
e-mail: saliev_marat@bk.ru

Vladimir V. Sizonov — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Head, Pediatric Urological and Andrological Division
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>
e-mail: vsizonov@mail.ru



Гигантская меланома полового члена

© Сергей В. Попов^{1,2}, Игорь Н. Орлов^{1,3}, Евгений А. Гринь¹,
Тимур М. Топузов¹, Алексей В. Цой¹, Павел В. Вязовцев¹,
Дарья Ю. Чернышева^{1,4}, Михаил А. Котлов³

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

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

Первичная меланома полового члена является чрезвычайно редкой казуистической патологией, ассоциированной с неблагоприятным прогнозом. В статье представлен клинический случай массивного поражения полового члена меланомой, а также обсуждаются хирургические методы лечения данной патологии.

Ключевые слова: меланома полового члена; хирургическое лечение; редкое новообразование

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных. **Вклад авторов:** С.В. Попов, И.Н. Орлов — концепция и дизайн исследования, научное редактирование и руководство; Е.А. Гринь, Д.Ю. Чернышева — концепция и дизайн исследования, обзор литературы; Т.М. Топузов, А.В. Цой — обзор литературы, анализ данных; П.В. Вязовцев — сбор данных, анализ данных, интерпретация данных, научное редактирование; Е.А. Гринь, М.А. Котлов — анализ данных, интерпретация данных, написание текста рукописи. ✉ **Корреспондирующий автор:** Евгений Александрович Гринь; sv.lukaendouro@gmail.com **Поступила в редакцию:** 13.07.2022. **Принята к публикации:** 09.08.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Попов С.В., Орлов И.Н., Гринь Е.А., Топузов Т.М., Цой А.В., Вязовцев П.В., Чернышева Д.Ю., Котлов М.А. Гигантская меланома полового члена. *Вестник урологии*. 2022;10(3):145-150. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-145-150.

Giant penile melanoma

© Sergey V. Popov^{1,2}, Igor N. Orlov^{1,3}, Evgeny A. Grin¹, Timur M. Topuzov¹,
Alexey V. Tsoy¹, Pavel V. Vyazovtsev¹, Daria Yu. Chernysheva^{1,4},
Mikhail A. Kotlov³

¹ St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital

46 Chugunnaya St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy

37A Akademika Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

³ Mechnikov North-Western State Medical University

41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

⁴ St. Petersburg State University

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

Abstract

Primary penile melanoma is an extremely rare casuistic pathology associated with a poor prognosis. The article presents a clinical case of massive lesion of the penis with malignant melanoma, and discusses surgical methods for treating this pathology.

Keywords: penile melanoma; surgical treatment; rare neoplasm

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** The patient signed an informed consent to the publication of his data. **Authors' contribution:** S.V. Popov, I.N. Orlov — research concept, research design development, scientific editing, supervision; E.A. Grin, D.Yu. Chernysheva — research concept, research design development, literature review; T.M. Topuzov, A.V. Tsoy — literature review, data acquisition; P.V. Vyazovtsev — data acquisition, data analysis, data interpretation, scientific editing; E.A. Grin, M.A. Kotlov — data analysis, data interpretation, drafting the manuscript. ✉ **Corresponding author:** Evgeny Aleksandrovich Grin, e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com **Received:** 07/13/2022. **Accepted:** 08/09/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Popov S.V., Orlov I.N., Grin E.A., Topuzov T.M., Tsoy A.V., Vyazovtsev P.V., Chernysheva D.Yu., Kotlov M.A. Giant penile melanoma. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):145-150. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-145-150.

Введение

Первичная меланома полового члена — редкое новообразование, насчитывающее менее 0,1% всех меланом [1, 2]. В мировой литературе зарегистрировано около 250 подобных случаев [3]. Из-за редкости заболевания каждый новый случай, появляющийся в литературе, полезен при определении лечебной тактики и её эффективности.

Меланома наружного отверстия уретры, головки полового члена и препуция имеют эпидермальное происхождение и являются кожными формами, в то время как меланомы остальной части уретры правильнее отнести к слизистым формам. Однако довольно часто эти формы трудноотличимы друг от друга по клиническим и патогистологическим признакам, к тому же с точки зрения лечения и исхода они не отличаются. Исходя из этого целесообразно рассматривать меланомы головки полового члена и уретры вместе [4, 5].

Наиболее частая локализация — головка полового члена (59,4%), затем уретра (32,3%), препуций и уздечка полового члена (8,3%). Средний возраст пациентов составляет 64 года [3].

Локализация меланомы в уретре способствует худшему прогнозу, так как длительное время оставаясь нераспознанной, она предрасполагает к более распространённому поражению при первичном обращении пациента [6, 7].

Меланома головки может проявляться в виде бесформенных макулярных поражений или узелков с неоднородными цветом (от синего, коричневого, чёрного до амеланотического), часто наблюдается изъязвление. Дифференциальная диагностика проводится с меланозом, меланоцитарными невусами, подслизистым некрозом, лимфомами, ангиокератомами [3].

Основными клиническими проявлениями меланомы уретры являются гематурия и уретроррагия вследствие ulcerации, также могут возникнуть обструкция, разбрызгивание струи мочи, дизурия и боль. В связи с этим должна проводиться дифференциальная диагностика с наиболее

распространёнными видами рака уротелия и предстательной железы [8].

На поздних стадиях заболевания возможно появление отдалённых метастазов, причём часто поражается сразу несколько органов. Наиболее частая локализация — лёгкие, печень, кости [4].

Цель исследования. Представить клинический случай массивного поражения полового члена меланомой, а также обсудить методы лечения данной патологии.

Клиническое наблюдение

Пациент, 67 лет, поступил 18 февраля 2021 года в плановом порядке в Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий при СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» для хирургического лечения. Предъявлял жалобы на общую слабость и наличие опухолевого



Рисунок 1. Меланома полового члена
Figure 1. Penile melanoma



Рисунок 2. Очаги изъязвления меланомы
Figure 2. Ulcerated foci of melanoma



Рисунок 3. Увеличенные паховые лимфатические узлы
Figure 3. Enlarged inguinal lymph nodes



Рисунок 4. Состояние после операции
Figure 4. Appearance after surgery

образования в области головки полового члена (рис. 1). Болеет около 5 лет, в течение которых не обследовался и не лечился.

Головка полового члена представлена опухолевидным новообразованием с очагами гнойного воспаления и некроза (рис. 2). Паховые лимфатические узлы увеличены до 10 см в диаметре, плотные, безболезненные, не спаянные с кожей (рис. 3). Мочеиспускание самостоятельное, затрудненное, тонкой струей.

По результатам МСКТ выявлены данные о наличии множественных метастатических поражений лёгких, печени.

19 февраля 2021 года проведена парциальная пенильная ампутация (лимфодиссекция не проводилась, так как у пациента имелся распространённый онкологический процесс, и, к тому же, он отказался от её проведения). В условиях анестезии после обработки операционного поля была произведена глансэктомия, а также резекция кавернозных тел в пределах здоровых тканей и формирование неомеатуса уретры. Кавернозные тела ушиты непрерывным швом. Установлен уретральный катетер Foley 18 Ch (рис. 4). Послеоперационный

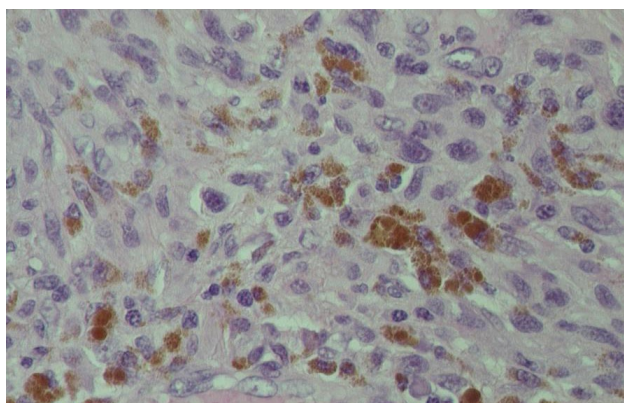


Рисунок 5. Микроскопическая картина эпителиоидно-клеточной меланомы головки полового члена

Figure 5. Microscopic view of epithelioid cell melanoma of the glans penis

период протекал без особенностей, заживление раны первичным натяжением, уретральный катетер удалён на 5-е сутки после операции.

Патогистологическое заключение. Макроскопически: фрагмент полового члена $5,5 \times 2,5 \times 3,2$ см, в области головки и тела опухоль $7,5 \times 4,5 \times 5,5$ см, плотная, бугристая. Микроскопически: пигментная эпителиоидно-клеточная меланома головки полового члена, узловая форма, с изъязвлением, с густым лимфоидным инфильтратом, 22 митоза на 1 мм^2 , 7,5 см в наибольшем измерении, с распространением на губчатое и пещеристое тело (толщина опухоли по Breslow — 7,5, уровень инвазии по Clark — V). Признаков лимфатической, венозной и периневральной инвазии не обнаружено (рис. 5). Хирургический край резекции без элементов опухолевого поражения. По результатам иммуногистохимического исследования выявлена экспрессия маркеров S100 (+) и HMB45 (+).

На основании вышеперечисленных данных выставлен заключительный диагноз: меланома полового члена, cT3N3M1, 3 стадия по классификации Bracken and Diokno [9]. Контрольные осмотры в последующем не проводились ввиду невозможности контакта с пациентом (пациент не отвечал на звонки).

Обсуждение

Хирургическое лечение меланомы полового члена остаётся методом выбора. Большинство авторов считает, что органосохраняющие операции достаточны для иссечения первичной опухоли [2, 4, 8]. С этой

целью может применяться циркумцизио (при локализации поражения исключительно в препуции), локальная резекция опухоли, глансэктомия, парциальная пенэктомия.

Край резекции должен быть подобран индивидуально с учётом функциональных и анатомических особенностей генитальной области [3]. В нашем случае даже несмотря на обширность поражения удалось добиться отрицательного хирургического края и сохранить небольшую культю полового члена.

Иссечение лимфатических узлов паховой области у пациентов с меланомой полового члена остаётся спорным моментом, поскольку нет точных данных относительно реальной пользы от этой процедуры у пациентов без клинических проявления региональной аденопатии. В то же время доподлинно известно, что лимфаденэктомия связана со значительной коморбидностью [2, 3, 8].

В лечении поздних стадий меланомы полового члена с развитием отдалённых метастазов часто прибегают к использованию адъювантной химиотерапии (дакарбазин, темозоломид, фотемустин) и иммунотерапии (интерлейкин-2, интерферон альфа), но их положительное влияние на выживаемость окончательно не доказано, учитывая малое количество подобных случаев. Одним из немногих препаратов с доказанной эффективностью для лечения отдалённых метастазов меланомы является ипилимумаб [10].

В целом, прогноз для данного заболевания неблагоприятный, и большинство пациентов умирает в течение нескольких лет от генерализации онкопроцесса. 2- и 5-летняя выживаемость при меланоме головки с учётом имеющихся данных составляет 62,5% и 38,4% [3].

Заключение

С учётом редкости меланомы полового члена хирургическое лечение первичной опухоли не стандартизировано, однако в большинстве работ, посвящённых данному вопросу, предпочтение отдаётся органосохраняющему лечению как достаточно эффективному. В нашем клиническом случае поражение имело довольно крупные размеры, и тем не менее нам удалось ограничиться парциальной пенэктомией, что, безусловно, лучше в функциональном отношении, чем тотальная ампутация полового члена.

Литература / References

- Iversen K, Robins RE. Mucosal malignant melanomas. *Am J Surg*. 1980;139(5):660-4.
[https://doi.org/10.1016/0002-9610\(80\)90358-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(80)90358-x)
- Sánchez-Ortiz R, Huang SF, Tamboli P, Prieto VG, Hester G, Pettaway CA. Melanoma of the penis, scrotum and male urethra: a 40-year single institution experience. *J Urol*. 2005;173(6):1958-65.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000159207.91737.53>
- Franceschelli A, Palmisano F, Gentile G, Vagnoni V, Zannetti G, Cipriani R, Colombo F. Melanoma of glans penis and urethra: A case report and systematic review of the literature of a rare and complex neoplasm. *Urologia*. 2021;3915603211046471.
<https://doi.org/10.1177/03915603211046471>
- van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, Horenblas S, Kroon BB, de Wilt JH, Eggermont AM, Mooi WJ, van der Aa MN. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology*. 2007;70(1):143-7.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.03.039>
- Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, Daniels GA, DiMaio D, Fields RC, Fleming MD, Freeman M, Galan A, Gastman B, Guild V, Johnson D, Joseph RW, Lange JR, Nath S, Olszanski AJ, Ott P, Gupta AP, Ross MI, Salama AK, Skitzki J, Sosman J, Swetter SM, Tanabe KK, Wuthrick E, McMillian NR, Engh AM. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(4):367-402.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0018>
- Pandey M, Mathew A, Abraham EK, Ahamed IM, Nair KM. Primary malignant melanoma of the mucous membranes. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24(4):303-7.
[https://doi.org/10.1016/s0748-7983\(98\)80011-5](https://doi.org/10.1016/s0748-7983(98)80011-5)
- Rogers RS 3rd, Gibson LE. Mucosal, genital, and unusual clinical variants of melanoma. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(4):362-6.
<https://doi.org/10.4065/72.4.362>
- Papeš D, Altarac S, Arslani N, Rajković Z, Antabak A, Čačić M. Melanoma of the glans penis and urethra. *Urology*. 2014;83(1):6-11.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.07.009>
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Uria WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>

Сведения об авторах

Сергей Валерьевич Попов — доктор медицинских наук, профессор; главный врач, руководитель городского центра эндоскопической урологии и новых технологий 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

Евгений Александрович Гринь — 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/0000-0002-8685-6525>
e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com

Тимур Марленович Топузов — кандидат медицинских наук; заведующий отделением урологии №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 St. Petersburg 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

Evgeny A. Grin — M.D., Urologist, Urology Division No.1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8685-6525>
e-mail: sv.lukaendouro@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 St. Petersburg Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>
e-mail: ttopuzov@gmail.com

Алексей Валерьевич Цой — врач-уролог отделения урологии №1 городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-6169-2539>

e-mail: alekseytsoy93@gmail.com

Павел Вячеславович Вязовцев — кандидат медицинских наук; заведующий онкоурологическим отделением городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3105-5947>

e-mail: vpv.doc@gmail.com

Дарья Юрьевна Чернышева — кандидат медицинских наук; врач-уролог отделения урологии №1 городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0469-7007>

e-mail: daria.chern@gmail.com

Михаил Анатольевич Котлов — студент ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5336-8245>

e-mail: kotlov2013@yandex.ru

Alexey V. Tsoy — M.D.; Urologist, Urology Division No.1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6169-2539>

e-mail: alekseytsoy93@gmail.com

Pavel V. Vyazovtsev — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Oncological Urology Division No.1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3105-5947>

e-mail: vpv.doc@gmail.com

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

<https://orcid.org/0000-0002-0469-7007>

e-mail: daria.chern@gmail.com

Mikhail A. Kotlov — Student, Mechnikov North-Western State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5336-8245>

e-mail: kotlov2013@yandex.ru



Новые варианты лечения пациентов с раком мочевого пузыря: по материалам конгресса ASCO 2022 и не только

© Илья В. Зятчин¹, Сергей А. Рева^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Аннотация

Рак мочевого пузыря занимает 4-е место по распространённости среди онкологических заболеваний, а также 8-е место по частоте причин смерти от рака у мужчин. Появление новых системных методов лечения, в том числе ингибиторов PD-1 и PD-L1, и прогресс в разработке биомаркеров произвели революцию в лечении данного заболевания. Текущие рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) поддерживают включение некоторых из новых терапевтических средств в клиническую практику. За последнее десятилетие получено большое количество разрешений для иммуно-терапевтических средств. В связи с тем, что рак мочевого пузыря характеризуется высокой частотой мутаций, имело место широкое внедрение препаратов группы ингибиторов иммунных контрольных точек. Все исследования этого обзора представлены на недавнем конгрессе Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и опубликованы в крупнейших периодических изданиях.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; ингибиторы иммунных контрольных точек; таргетная терапия; химиотерапия; конъюгаты антитело-препарат

Аббревиатуры: бацилла Calmette—Guérin (БЦЖ); мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП); немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП); общая выживаемость (ОВ); отношение рисков (ОР); рак мочевого пузыря (РМП); химиотерапия (ХТ); National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** И.В. Зятчин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор и анализ литературы, написание текста рукописи; С.А. Рева — научное руководство, анализ данных, критический обзор, научное редактирование. ✉ **Корреспондирующий автор:** Илья Владиславович Зятчин; e-mail: ily6102@yandex.ru **Поступила в редакцию:** 27.07.2022. **Принята к публикации:** 13.09.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Зятчин И.В., Рева С.А. Новые варианты лечения пациентов с раком мочевого пузыря: по материалам конгресса ASCO 2022 и не только. *Вестник урологии*. 2022;10(3):151-155. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-151-155.

New treatment options for bladder cancer patients: based on ASCO 2022 materials and beyond

© Ilya V. Zytchin¹, Sergey A. Reva^{1, 2}

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University)
6–8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russian Federation

² Petrov National Medical Research Center of Oncology
68 Leningradskaya St., Pesochnyy, St. Petersburg, 197758, Russian Federation

Abstract

Bladder cancer is the fourth most common cancer worldwide and the eighth leading cause of cancer mortality in men. The advent of new systemic therapies, including PD-1 and PD-L1 inhibitors, and advances in biomarker development have revolutionized the treatment of this disease. The current guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) support the inclusion of some new therapies in clinical practice. Over the past decade, many approvals

for immuno-therapeutic agents have been obtained. Since bladder cancer is characterized by a high frequency of mutations, there has been a widespread introduction of medicines from the group of immune checkpoint inhibitors. All studies from this review were presented at a recent meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and published in reputable journals.

Keywords: bladder cancer; immune checkpoint inhibitors; targeted therapy; chemotherapy; antibody-drug conjugates

Abbreviations: Bacillus Calmette—Guérin (BCG); bladder cancer (BCa); chemotherapy (CTx); hazard ratio (HR); muscle invasive bladder cancer (MIBC); National Comprehensive Cancer Network (NCCN); non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); overall survival (OS)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** I.V. Zyatchin — study concept, study design development, literature review, drafting the manuscript, data analysis; S.A. Reva — supervision, scientific editing, drafting the manuscript, critical review, data analysis. ✉ **Corresponding author:** Ilya Vladislavovich Zyatchin; e-mail: ily6102@yandex.ru **Received:** 07/27/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Zyatchin I.V., Reva S.A. New treatment options for bladder cancer patients: based on ASCO 2022 materials and beyond. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):151-155. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-151-155.

Успехи в лечении немышечно-инвазивного РМП

В течение многих лет обсуждались вопросы касательно возможности внутрипузырного использования бациллы Calmette—Guérin (БЦЖ). Согласно текущим рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), пациенты с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) высокого риска должны быть в приоритете для БЦЖ-терапии. Внутрипузырное введение митомицина, гемцитабина должно быть рассмотрено в качестве допустимой альтернативы [1]. В разгар нехватки вакцины БЦЖ исследовались другие подходы внутрипузырной химиотерапии (ХТ), в частности схемы, включающие гемцитабин + доцетаксел / эпирубицин / валрубицин, а также гемцитабин + митомицин [1]. Режим гемцитабин + доцетаксел оценивался в ретроспективном исследовании у пациентов ранее получавших БЦЖ. Выживаемость без рецидива через 1 и 2 года составила 60% и 46% соответственно [2]. Внутрипузырная ХТ продолжает исследоваться в разных комбинациях. При непереносимости или при наличии резистентности к БЦЖ у пациентов с НМИРМП высокого риска показана цистэктомия или внутрипузырная ХТ. Также в данном случае лечебной опцией может быть пембролизумаб, но только у тщательно отобранных пациентов [1]. На вопрос, кому может быть показана монотерапия пембролизумабом в данном клиническом контексте, отвечает многоцентровое ис-

следование II фазы KEYNOTE 057. Всего 41% и 19 % пациентов с НМИРМП высокого риска резистентным к БЦЖ достигли полного ответа через 3 и 12 месяцев соответственно [3]. После получения этих данных препарат был одобрен FDA для использования в данном клиническом контексте.

Ингибиторы иммунных контрольных точек

В исследовании III фазы KEYNOTE-045 у пациентов с распространённым уротелиальным раком, у которых наблюдалось прогрессирование после платиносодержащей ХТ, было получено статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) в группе пембролизумаба по сравнению с группой ХТ (ОР = 0,73; $p = 0,002$). Общая частота ответа на лечение пембролизумабом и ХТ составила 21% и 11% соответственно [3]. Ниволумаб также был интегрирован в лечение РМП. В исследовании III фазы Checkmate 274 адъювантная терапия ниволумабом давала значимое преимущество в выживаемости без признаков заболевания по сравнению с плацебо у всех больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) (ОР = 0,70; $p < 0,001$) и, в частности, у пациентов с PD-L1-положительным статусом (уровень экспрессии 1% и более) (ОР = 0,55; $p < 0,001$) [4]. Также улучшение ОВ у пациентов с распространённым уротелиальным раком в исследовании III фазы JAVELIN Bladder 100 продемонстрировал авелумаб в качестве поддерживающей терапии после ХТ. Медиана ОВ при приёме авелумаба по сравнению с наилучшей под-

держивающей ХТ составила 21,4 против 14,3 месяцев (OR = 0,69; $p < 0,001$) [5]. Атезолизумаб в исследовании IMvigor210 продемонстрировал свою эффективность в качестве препарата первой линии у пациентов с местно-распространённым и метастатическим РМП, не подходящих для цисплатина. Частота ответа составила 23% с 9% полного ответа, медиана ОВ — 15,9 месяцев [6]. Но результаты исследований IMvigor130 и KEYNOTE-361 показали более низкие результаты выживаемости при монотерапии атезолизумабом или пембролизумабом в качестве первой линии у таких пациентов по сравнению с терапией на основе цисплатина или карбоплатина. В связи с этим показания к использованию ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве терапии первой линии были ограничены¹.

Конъюгаты антитело-препарат

Терапия РМП данными препаратами постепенно приобретает всё большее значение. В исследовании III фазы T. Powles et al. (2021) продемонстрировали, что энфортумаб ведотин увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) (5,55 против 3,71 месяца; OR = 0,62; $p < 0,001$) и медиану ОВ (12,88 против 8,97 месяцев; OR = 0,70; $p = 0,001$) по сравнению с ХТ у ранее пролеченных пациентов с местно-распространённым или метастатическим уротелиальным раком [7]. В исследовании II фазы TROPHY-U-01 пациентам с нерезектабельной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых наблюдалось прогрессирование после цисплатин-содержащей ХТ и терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, назначали анти-Trop-2 конъюгат сацитумаб говитекан. Частота ответа составила 27%, полный ответ наблюдался у 5% пациентов. Медиана ОВ составила 10,9 месяцев [8].

Таргетная терапия

В дополнение к конъюгатам антитело-препарат и ингибиторам иммунных

контрольных точек таргетная терапия также играет роль в лечении РМП. Тирозинкиназный ингибитор FGFR эрдафитиниб оценивался в исследовании Y. Loriot et al. (2019), в котором принимали участие пациенты после ХТ с нерезектабельной или метастатической уротелиальной карциномой и имеющие мутацию FGFR2/3. Частота ответа составила 40%, у 3% пациентов достигнут полный ответ. Медиана ОВ при приёме эрдафитиниба составила 13,8 месяцев [9]. Следует подчеркнуть необходимость предварительного генетического исследования для выявления мутации FGFR с помощью одобренного FDA диагностического теста².

Ключевые моменты

Ранее пациентам с метастатическим РМП рекомендовались комбинированные варианты ХТ с применением цисплатина при отсутствии противопоказаний к назначению этого препарата. При наличии противопоказаний рекомендовались комбинации карбоплатина. Во второй и третьей линиях не было рекомендуемых методов лечения. Всё более широкое использование ингибиторов иммунных контрольных точек, а также внедрение в клиническую практику конъюгатов антитело-препарат и таргетной терапии меняют мышление и подходы к лечению метастатического уротелиального рака [1]. Согласно второй версии рекомендаций NCCN 2015 года, первой линией терапии при метастатическом РМП были гемцитабин + цисплатин или высокодозный режим MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин). Текущие рекомендации по-прежнему включают эти методы лечения для пациентов, не имеющих противопоказаний к цисплатину, однако есть возможность назначения поддерживающей терапии авелумабом [1]. Схема гемцитабин + карбоплатин остаётся методом лечения при наличии противопоказаний к цисплатину, но ингибиторы иммунных контрольных точек (а именно атезолизумаб) появились как альтернатива для пациентов с PD-L1-положительным

¹ U. S. Food and Drug Administration. FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking pembrolizumab or atezolizumab as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>

² U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma>

статусом, не подходящих для терапии цисплатином, а также для пациентов, не подходящих к терапии препаратами платины. Последней группе пациентов также может быть назначен в качестве первой линии терапии пембролизумаб³. В качестве второй линии терапии пациентов с распространённым уротелиальным раком после ХТ, согласно текущим рекомендациям, включён пембролизумаб. Альтернативные предпочтительные схемы включают ниво-

лумаб, авелумаб, эрдафитиниб, энфортумаб ведотин. Пациентам, ранее получавшим ингибиторы иммунных контрольных точек, в качестве терапии второй линии рекомендованы энфортумаб, гемцитабин + карбоплатин [1]. В качестве последующей линии терапии в текущих рекомендациях NCCN предпочтительными схемами лечения являются энфортумаб ведотин и эрдафитиниб [1].

Литература / References

1. Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chan K, Chang S, Friedlander T, Greenberg RE, Guru KA, Herr HW, Hoffman-Censits J, Kishan A, Kundu S, Lele SM, Mamtani R, Margulis V, Mian OY, Michalski J, Montgomery JS, Nandagopal L, Pagliaro LC, Parikh M, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Preston MA, Richards K, Sexton WJ, Siefker-Radtke AO, Tollefson M, Tward J, Wright JL, Dwyer MA, Cassara CJ, Gurski LA. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(8):866-878. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0041>
2. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, Mott SL, Vitale A, Crump T, Rao MY, Daniels MJ, Wang J, Nagaraju S, DeWolf WC, Lamm DL, Kates M, Hyndman ME, Kamat AM, Bivalacqua TJ, Nepple KG, O'Donnell MA. Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2020;203(5):902-909. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000688>
3. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, Krieger LEM, Singer EA, Bajorin DF, Grivas P, Seo HK, Nishiyama H, Konety BR, Li H, Nam K, Kapadia E, Frenkl T, de Wit R. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-930. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00147-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00147-9)
4. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebrecht T, Shariat SF, Park SH, Ye D, Agerbaek M, Enting D, McDermott R, Gajate P, Peer A, Milowsky MI, Nosov A, Neif Antonio J Jr, Tupikowski K, Toms L, Fischer BS, Qureshi A, Collette S, Unsal-Kacmaz K, Broughton E, Zardavas D, Koon HB, Galsky MD. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102-2114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>
5. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Loriot Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>
6. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Durán I, Shaffer DR, Eigl BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE 3rd, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan S, Thåström A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin DF; IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2)
7. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Wu C, Campbell M, Matsangou M, Petrylak DP. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807>
8. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebasty AR, Loriot Y, Fléchon A, Jain RK, Agarwal N, Bupathi M, Barthelemy P, Beuzeboc P, Palmboos P, Kyriakopoulos CE, Pouessel D, Sternberg CN, Hong Q, Goswami T, Itri LM, Grivas P. TROPY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2474-2485. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03489>

³ ASCO Post. FDA Revises Label for Pembrolizumab in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. 2021. Available at: <https://ascopost.com/issues/september-25-2021/fda-revises-label-for-pembrolizumab-in-patients-with-advanced-urothelial-carcinoma/>

Сведения об авторах

Илья Владиславович Зятчин — клинический ординатор кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург Россия

<https://orcid.org/0000-0003-2587-0902>

e-mail: ily6102@yandex.ru

Сергей Александрович Рева — кандидат медицинских наук; заведующий онкологическим отделением №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

г. Санкт-Петербург Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

e-mail: sgreva79@mail.ru

Information about the authors

Ilya V. Zyatchin — Resident, Dept. of Urology with a Course of Clinical Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University)

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2587-0902>

e-mail: ily6102@yandex.ru

Sergey A. Reva — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Oncology Division No. 6 (Andrology and Oncological Urology), Research Center of Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University); Researcher, Petrov National Medical Research Center of Oncology

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

e-mail: sgreva79@mail.ru